

UNIVERSITÉ CLAUDE - BERNARD LYON I
U. E. R. MÉDECINE GRANGE - BLANCHE

Année 1976 N°

57

TITRE DE LA THÈSE

**LE SYNDROME
D'ADAMS VAN BOGAERT VANDER EECKEN**

**A PROPOS DE 4 CAS PERSONNELS ET
36 CAS DE LA LITTÉRATURE**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard Lyon I et soutenue publiquement le
20 Février 1976 pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

François GRANGE

né le 8 Février 1946

à St SYMPHORIEN sur COISE (Rhône)

UNIVERSITÉ CLAUDE - BERNARD LYON I
U. E. R. MÉDECINE GRANGE - BLANCHE

Année 1976 N°

TITRE DE LA THÈSE

**LE SYNDROME
D'ADAMS VAN BOGAERT VANDER EECKEN**

**A PROPOS DE 4 CAS PERSONNELS ET
36 CAS DE LA LITTÉRATURE**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard Lyon I et soutenue publiquement le

20 Février 1976 pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

François GRANGE

né le 8 Février 1946

à St SYMPHORIEN sur COISE (Rhône)

TITRE DE LA THESE

D'ADAMS VAN BOGAERT VANDER EECKEN LE SYNDROME

A PROPOS DE A CAS PERSONNELS ET
36 CAS DE LA LITTERATURE

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard Lyon I et soutenue publiquement le
20 Février 1976 pour obtenir le grade de Docteur en Médecine



François GRANGE

né le 8 Février 1946

à St SYMPHORIEN sur COISE (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD LYON I
U.E.R. MEDECINE GRANGE-BLANCHE

8, avenue Rockefeller
69008 LYON

- Président de l'Université : Professeur J. BOIDIN
- Premier Vice-Président: Professeur R. TOURAINÉ
- Deuxième Vice-Président: M.P. PONCET
- Troisième Vice-Président: M. BONNET

- Secrétaire Général : M. RAMBAUD

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université :

MEDECINE : Grange-Blanche - Directeur : Professeur D. GERMAIN

Alexis-Carrel - Directeur : Professeur C. GIROD

Sud-Ouest - Directeur : Professeur J. ROBERT

Lyon-Nord - Directeur : Professeur GARIN J.P.

Directeur Honoraire : Professeur A. BERTOYE

Biologie humaine - Directeur : Professeur J.C. CZYBA

Techniques de Réadaptation - Directeur : Docteur A. MORGON (Maître de Conférences Agrégé)

Sciences Pharmaceutiques - Directeur : Professeur ODDOUX

Sciences Odontologiques - Directeur : Docteur R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive - Président du Conseil d'U.E.R
Professeur R. GUILLET
Directeur : M.A. MILLON

Mathématiques - Directeur : Professeur M. BUCHWALTER

Physique - Directeur : Professeur R. UZAN

Chimie et Biochimie - Directeur : Professeur J. HUET

Sciences de la Nature - Directeur : Professeur J. BRUN

Sciences Physiologiques - Directeur: M.R. FONTANGES (Maître de Conférences agrégé).

Institut Universitaire de Technologie n°1 : Directeur : Professeur B. POUYET

Institut Universitaire de Technologie n°2 : Directeur : M.J. GALLET
Directeur E.N.S.A.M.

Observatoire - Directeur : Professeur BIGAY J.H.

Physique Nucléaire : Directeur : Professeur A. SARAZIN

Mécanique - Directeur : Professeur J. MATHIEU

EXAMINATEURS DE LA THESE

- : PRESIDENT : Monsieur le Professeur PAUL F. GIRARD

- Assesseurs : Monsieur le Professeur B. SCHOTT

Monsieur le Professeur M. TOMMASI

Monsieur le Professeur agrégé M. TRILLET

Monsieur le Docteur P. BROUSSOLLE

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES FRERE ET SOEURS

A TOUS MES PROCHES ET AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL F. GIRARD

Professeur de Clinique Neuropsychiatrique

Il nous fait aujourd'hui l'honneur de présider
cette thèse.

Nous le remercions pour la simplicité de son accueil.
Nous avons pu apprécier, au cours des séminaires de
neurologie, son ouverture d'esprit, sa disponibilité
et sa profonde culture neuropsychiatrique.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance
et de notre respectueuse sympathie.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR B. SCHOTT

Nous le remercions de l'intérêt qu'il a bien voulu porter à notre travail, de l'honneur qu'il nous fait en étant notre juge et l'assurons de notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. TOMMASI

Nous avons été sensible à son accueil et aux conseils qu'il nous a prodigués pour l'élaboration de la partie anatomo-pathologique de ce travail.
Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ M. TRILLET

qui nous a confié le sujet passionnant de cette thèse et nous a consacré de nombreux instants pour nous guider dans l'élaboration de l'ensemble de ce travail.
Nous le remercions vivement pour son aide efficace et éclairée.
Qu'il trouve ici l'expression de toute notre gratitude.

NOTRE MAÎTRE LE DOCTEUR P. BROUSSOLLE

Durant un an d'Internat dans son service, nous avons pu enrichir notre pratique psychiatrique par la confrontation avec de nombreux cas aigus.
Nous apprécions particulièrement son séminaire de psychopharmacologie, réalisé dans un esprit de collaboration avec des pharmaciens, biochimistes et neurologues.
Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance et de nos remerciements.

A TOUS CEUX QUI NOUS ONT AIDE DANS CE TRAVAIL

MONSIEUR LE DOCTEUR D. MICHEL

qui nous a communiqué la publication de 2 cas anatomocliniques.
Nous l'en remercions vivement.

Monsieur le Docteur B. RENAUD
Pharmacien.

Nous avons apprécié la qualité de son accueil.
Nous le remercions pour la documentation intéressante qu'il
nous a fournie.

Mademoiselle Rachel SEMHOUN et Madame PERRET

dont la gentillesse et l'accueil nous ont été précieux.

A l'équipe du LABORATOIRE SPECIA

qui a eu l'amabilité de contribuer à la réalisation
pratique de ce travail.

I N T R O D U C T I O N

Adams Van Bogaert et Vander Ecken ont rapporté (en 1961-1964) 4 observations de syndromes parkinsoniens particuliers qu'ils ont définis anatomiquement comme une dégénérescence striato nigrique (D.S.N).

En effet, le striatum est lésé, en particulier le putamen, ainsi que le Locus niger, mais à un moindre degré et sans corps de Lewy ni dégénérescence neurofibrillaire.

En fait, le premier auteur ayant isolé le syndrome semble bien avoir été Barré en 1926 qui l'a défini comme un syndrome parkinsonien avec signe de Babinski bilatéral et lésion symétrique des putamens. Mais il fallut attendre l'article d'Adams et Coll. pour que plusieurs auteurs publient des observations de D.S.N. Citons :

En 1960 : Stochdorph, 1 cas - 1966 : Mayo, 1 cas.

1967 : Gray, 1 cas - 1968 : Jellinger, 1 cas - 1970 : Andrew, 4 cas.

1971 : Greer, 1 cas - Koeppen, 1 cas - Izumi, 2 cas.

1972 : Fahn, 3 cas - Rajput, 3 cas.

1973 : Takey, 7 cas - Sharpe, 1 cas, Trotter, 1 cas.

1975 : Boudin, 2 cas - Borit, 2 cas

Ce syndrome n'est pas distingué initialement de la maladie de Parkinson par les cliniciens ; mais, le caractère évolutif particulièrement péjoratif, rapidement invalidant et entraînant la mort après une durée moyenne 2 fois moindre que celle de la maladie de Parkinson, en fait une entité indépendante dont l'identité reste encore à définir.

Ce qui frappe dans ce caractère évolutif de la DSN c'est son insensibilité radicale et initiale ou presque aux thérapeutiques relativement efficaces dans le traitement de la maladie de Parkinson. L'insensibilité à la L Dopa (ou à la L Dopa plus inhibiteur de L Dopa décarboxylase) en particulier, pourrait s'expliquer à la lumière des données neuropathologiques et biologiques.

En effet, l'atteinte massive du putamen, prédominante sur celle du Locus niger (qui est prépondérante dans la maladie de Parkinson) et la présence de pigments mélaniques, catabolites de la Dopamine, dans le putamen, de même que le test au Probenécide, permettent d'envisager une

hypothèse physiopathologique : la destruction primaire des récepteurs dopaminergiques putaminaux expliquerait l'absence de réponse à la L Dopa ; l'atteinte du Locus Niger serait secondaire à celle du putamen.

Notre contribution personnelle comporte deux observations anatomo-cliniques, déjà présentées à la Société française de Neurologie le 15 mai 1975 par D. Michel - M. Tommasi - B. Laurent - M. Trillet - B. Schott. Il s'y ajoute deux autres observations, purement cliniques celles-ci, également recueillies dans le service des Professeurs P.F. GIRARD et B. SCHOTT, à l'hôpital Neurologique de Lyon. Nous les avons confrontées aux autres cas de la littérature pour tenter d'en dégager les traits cliniques, anatomopathologiques communs, avec notamment les pigments putaminaux.

Puis, nous essaierons de mettre en évidence les aspects cliniques et anatomopathologiques qui distinguent la D.S.N de la maladie de Parkinson. Tout d'abord de l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse (A.O.P.C), du syndrome de Shy et Drager et du syndrome de Steele Richardson ensuite, ces trois affections comportant des signes extra-pyramidaux de type parkinsonien, afin de lui définir une situation nosologique.

Nous exposerons, dans un chapitre à part, les aspects neurobiochimiques et l'étude polygraphique du sommeil dont peu de cas de la littérature font mention et qui sont cependant une approche physiopathologique complémentaire de l'étude des pigments.

Enfin, nous envisagerons le chapitre thérapeutique en tentant, s'il est possible, de montrer quel est le traitement le plus efficace de la D.S.N.

NOS OBSERVATIONS PERSONNELLES

NOS DEUX OBSERVATIONS ANATOMOCLINIQUES

OBSERVATION N° 1

Histoire clinique : M. LEB... Roger, 61 ans, subit une intervention urologique pour "maladie du col vésical" qui s'avère en réalité dépendre d'une vessie neurologique. Dans ses antécédents, pas de notion d'une thyroïdectomie, pas d'histoire neurologique familiale. Six mois après le début des troubles sphinctériens, le malade ressent une lourdeur des membres inférieurs, ralentissant sa marche, puis, dans les mois qui suivent, présente une rétention urinaire nécessitant quelques jours la pose d'une sonde à demeure. La voix est assourdie, l'écriture devient micrographique et des crises de larmes immotivées apparaissent. Une incontinence nocturne d'urines s'installe. Lors de son admission à l'Hôpital Neurologique (Service du Pr. Girard, Pr. Schott - n° 7200297), en janvier 1972, l'examen montre une marche à petits pas, une hypertonie spasmodique aux membres inférieurs comportant un élément strié, mais sans tremblement. Les réflexes tendineux sont polycinétiques aux membres inférieurs, le signe de Babinski est bilatéral et les cutanés abdominaux abolis. Réflexes vifs aux membres supérieurs et réflexes médians de la face exagérés. Quelques fasciculations sont observées aux deux loges jambières, de chaque côté, sans atrophie musculaire associée. Aucun trouble sensitif objectif. Pas d'hypotension orthostatique, ni signe d'atteinte du système nerveux autonome. Le malade est mis sans résultat à l'amantadine.

En octobre 1972; aggravation importante des troubles locomoteurs et crampes des mollets. Voix plus rauque. Les troubles sphinctériens persistent. A la suite d'une intervention urologique pour lithiase rénale, deux ans après les premiers symptômes, se constitue une paraplégie en flexion, avec réaction de triple retrait, Babinski bilatéral. Rigidité en extension de la nuque et du tronc, avec hypertonie plutôt plastique aux membres supérieurs, fixant coudes et poignets en discrète flexion ; à la main gauche, extension curieuse des doigts, qu'anime un tremblement de repos assez régulier. Le visage est inexpressif avec une voix faible, un réflexe naso-palpébral inépuisable, un réflexe pollico-mentonnier bilatéral. La protraction linguale est impossible, mais la langue apparaît le siège de trémulations régulières. Le réflexe vélo-palatin est obtenu. Il existe des fausses routes alimentaires. Au cours de l'examen, un pleurer spasmodique est observé. Motilité oculaire et pupillaire normale. Il n'y a ni atrophie, ni fasciculations aux membres. On ne retient pas d'état démentiel.

Donc intrication curieuse d'un syndrome pyramidal surtout aux membres inférieurs et d'un syndrome strié aux membres supérieurs et à la nuque, avec des troubles de la déglutition et de la phonation, faisant porter cliniquement le diagnostic d'affection dégénérative complexe des noyaux gris centraux et du tronc cérébral. Le malade est seulement mis à la L. Dopa le 24/8/1973 (3g/j), sans aucun résultat. Aucune dyskinésie bucco-faciale n'est observée sous ce traitement. L'aggravation survient progressivement et le décès a lieu en août 1974, à l'âge de 64 ans, par suite de complications de décubitus, 3 ans après le début clinique.

Au cours de diverses hospitalisations, plusieurs examens sont pratiqués :

- Electromyogramme : aucun signe formel d'atrophie neurogène périphérique sur deux tracés, à 18 mois d'intervalle.
- Electroencéphalogramme : discret ralentissement du rythme de base.
- Radiographies du crâne : normales, sans calcifications des noyaux gris centraux.
- Examens ophtalmologique et O.R.L : sans particularités, malgré dysphonie et dysphagie.
- Examen psychométrique (24/9/73) : quotient intellectuel verbal à 120, quotient mnésique à 114, donc absence de détérioration mentale, intellectuelle ou mnésique (épreuves pratiques rendues impossibles par le handicap moteur).

- Ponctions lombaires : protéinorachie à 0,85g/l pour 2 éléments ; IgG à 6,4mg, soit 7,5 % - A une seconde P.L, protéinorachie à 0,44g/l pour moins d'1 élément et profil électrophorétique de type inflammatoire (pré-albumine basse, IgG à 8,5 mg, soit 19 % des protéines).

Test au Probenécide dans le liquide céphalo-rachidien lombaire (B. Renaud - 1974) ; le test (25/5/73) montre une très nette diminution du taux de renouvellement de l'acide homovanilique (H.V.A) et aussi de l'acide 5 hydroxy-indole acétique (5 H.I.A.A.) du liquide lombaire. Le taux de départ de l'H.V.A est bas, alors que celui du 5 H.I.A.A est subnormal.

L.C.R. lombaire	:	H.V.A (ng/ml)	:	5 H.I.A.A. (ng/ml)	:	Probenécide (μ g/ml)
"avant"	:	23 (47 ± 8 S.E.M)	:	19 (21 ± 3 S.E.M.)	:	
"après"	:	40	:	46	:	15,5 ($18,3 \pm 4$ S.E.M.)
Variation	:	+ 17 (172 ± 30 S.E.M)	:	+ 27 (114 ± 19 SEM)	:	

() : Chiffres moyens.

Catécholamines urinaires : 40 ug
(taux normal : 100ug/24 heures).

Sérotonine plasmatique : 0,10 ug/ml
(taux normal : 0,10 à 0,30 ug/ml).

Enregistrement de sommeil de nuit (Laboratoire de neurophysiologie - Pr. M. Jouvet).

Le premier est enregistré de 22 h à 8 h le 20/8/1973, après interruption thérapeutique de deux semaines : temps d'éveil total de 9h 27, sans le moindre signe clinique ou polygraphique d'endormissement.

Un deuxième enregistrement, le lendemain, objective la même insomnie. Le malade parle constamment tout seul, et présente même un épisode hallucinatoire visuel (son épouse, un chat), oublié le lendemain matin.

Un troisième tracé de sommeil, un mois plus tard, (sous un traitement comportant 3g de L. Dopa, 50 mg d'Imipramine et 10 mg d'Acéprométazine) montre une insomnie presque aussi massive, au cours de laquelle le malade a de fréquents mouvements latéraux de la tête, gardant les yeux ouverts ou clos (temps d'éveil : 9h 40 , stade 1 : 16 minutes).

Neuropathologie :

L'examen externe du système nerveux (L. 13.967) ne montre pas d'anomalies significatives. Sur les coupes vertico-frontales, quelques lacunes du putamen gauche et légère distension ventriculaire. Des deux côtés, nette décoloration grise-verdâtre des putamens très atrophiés (fig.1). Locus niger à peu près normalement coloré.

Lésions histologiques : l'étude histologique a porté sur de nombreux fragments de l'encéphale et de la moelle, inclus en paraffine, et colorés par l'hémalun phloxine-safran, l'hématoxyline phosphotungstique de Mallory, la méthode myélinique de Woelcke, le crésyl-violet. Les techniques spéciales pour l'étude des pigments sont détaillées ci-dessous.

L'atteinte putaminale est globale, surtout massive dans les parties postérieures du noyau où les fibres striato-pallidales sont mal colorées et graciles. Histologiquement, la déperdition neuronale est très importante dans le putamen, frappant petits et grands neurones avec une gliose réactionnelle intense, surtout astrocytaire et de type protoplasique (fig.2), s'accompagnant parfois d'une discrète hyperplasie capillaire. Les espaces périvasculaires sont dilatés par suite de l'atrophie tissulaire. De nombreux dépôts pigmentaires, décrits ci-dessous, parsèment le putamen. Le noyau caudé est indemne. Le pallidum est discrètement gliosé dans son segment externe. Thalamus, hypothalamus, corps de Luys et noyau rouge sont normaux.

Dans le locus niger, la pars reticulata est discrètement spongieuse et quelques amas pigmentaires mélaniques sont libres ; les pars compacta et lateralis sont plus atteintes, avec une raréfaction neuronale de moyenne importance (fig. 3), d'assez nombreux neurones dépigmentés, une gliose incontestable, de fréquents amas mélaniques résiduels libres. Il n'y a pas de corps de Lewy, ni de dégénérescence neurofibrillaire.

Hippocampe, noyau amygdalien, cortex cérébral et substance blanche hémisphérique sont indemnes. Pas de démyélinisation de l'album cérébelleux, ni de perte cellulaire au niveau de la couche des cellules de Purkinje.

Noyau dentelé normal. Locus coeruleus discrètement dépigmenté (20 %), avec quelques dépôts mélaniques extracellulaires. Pédoncule cérébelleux inférieur, noyaux du pont et fibres transverses sont normaux.

Noyau dorsal du vague et noyau de l'hypoglosse sont indemnes.

L'olive bulbaire est normale.

Moelle épinière normale, en dehors d'une discrète dépopulation neuronale des cornes antérieures, alors que les cordons blancs sont indemnes.

Donc, une atteinte essentiellement putamino-nigrique.

OBSERVATION N° 2

Histoire clinique : Mme BEA... Rosa, 61 ans, se plaint de troubles de la marche et de l'équilibre, apparus depuis janvier 72, et responsables de chutes. Il n'existe aucune histoire familiale de troubles neurologiques, pas d'antécédents encéphalitiques, pas de thyroïdectomie ancienne. R.A.A à 24 ans ayant entraîné un souffle R.M. Un premier séjour hospitalier en milieu neurologique fait conclure, en mai 1972 à un syndrome parkinsonien bilatéral akinétique, avec une hypertonie prédominant à droite, sans tremblement. Un traitement à l'amantadine (200 mg/j) améliore transitoirement les troubles. Un traitement à la L Dopa ne peut être conduit correctement en raison d'une importante intolérance digestive. Une dysphonie et une gêne à la déglutition s'installent peu à peu et font conclure à une sclérose latérale amyotrophique possible.

La malade est admise, dix-huit mois après le début clinique, à l'hôpital neurologique (Service du Pr. Girard, Pr. Schott - n° 73045 76). Il existe un trouble majeur de l'équilibre, rendant la station debout impossible sans aide, en raison d'une tendance massive à la rétropulsion. Aidée, la malade marche sans élargir le polygone de sustentation et il n'existe pas à l'examen segmentaire de syndrome cérébelleux cinétique. Les membres sont le siège d'une hypertonie cireuse, prédominant sur l'hémicorps droit ; la nuque est très rigide ; l'amyotrophie faciale reste discrète ; les réflexes achilléens sont anormalement vifs et les cutanés plantaires demeurent indifférents. Des troubles sphinctériens urinaires, installés insidieusement depuis 1 an, se précisent, de type surtout rétentionniste. La voix est faible, à peine audible ; la déglutition reste difficile avec nombreuses fausses routes. Il n'y a pas de rire ou de pleurer spasmodique. Le réflexe naso-palpébral est à peine exagéré ; les réflexes vélo-palatin et nauséux sont obtenus, pas de réflexe pollico-mentonnier ; réflexe massétérin normal. Aux membres, pas de tremblement, ni d'amyotrophie, ni de fasciculations. Motricité oculaire et pupillaire normale. Pas d'hypotension orthostatique, ni de signes d'atteinte du système nerveux autonome. On conclut à un syndrome parkinsonien très atypique, non tremblant, avec une rétropulsion importante, des troubles sphinctériens, une dysphonie et des troubles de la déglutition. On ne retient pas de détérioration intellectuelle. Un traitement à la L Dopa mieux conduit permet d'atteindre progressivement la dose de 3g/j. L'hypertonie et, à un moindre degré, la rétropulsion sont transitoirement améliorées, sans qu'apparaissent de mouvements anormaux. Au bout de 6 semaines, les chutes réapparaissent, la dysphonie et les fausses routes s'aggravent. L'augmentation du traitement à l'amantadine, puis l'essai de l'association inhibiteur de la décarboxylase L. Dopa (600mg/j) n'entraînent aucune amélioration. Le décès survient en janvier 74, à 63 ans, 48h après une dyspnée aiguë que n'explique pas une cause

cardio-pulmonaire mais que l'on rattache à une paralysie des dilatateurs. L'évolution a duré en tout deux ans.

Au cours des diverses hospitalisations, plusieurs examens sont pratiqués, tous normaux; Electromyogramme, électroencéphalogramme, examens ophtalmologique et O.R.L. radiographies du crâne qui ne montrent pas de calcifications des noyaux gris centraux.

Autopsie : la vérification anatomique (L 13.211) montre des poumons normaux, des artères bronchiques libres d'embolies, des coronaires perméables et une endocardite mitrale scléroatrophique ancienne.

Neuropathologie : extérieurement, atrophie corticale antérieure de l'encéphale, protubérance un peu atrophiée, saillie normale des olives bulbaires. Les coupes vertico-frontales confirment la discrète atrophie corticale antérieure et une dilatation moyenne de l'insula ; atrophie ~~vaguement~~ brunâtre des 2 putamens, restant discrète ; décoloration relativement modérée du locus niger.

Les lésions histologiques ont été étudiées selon les mêmes techniques que dans la première observation. L'atteinte putaminale est d'intensité moyenne dans les parties postérieures, prédominant au niveau du segment dorsal où les fibres striato-pallidales sont minces et pâles et où il existe, dans les zones les plus touchées, une dépopulation neuronale importante, accompagnée d'une gliose réactionnelle astrocytaire prononcée (fig.5). Quelques pigments sont retrouvés. Les parties antérieures du putamen et le noyau caudé sont normaux. Le pallidum n'est le siège que d'une discrète gliose au niveau de son segment externe. Thalamus, hypothalamus, corps de Luys et noyau rouge sont normaux. Le locus niger est massivement atteint par une dépopulation neuronale considérable de la pars lateralis (fig.7) des deux côtés; les neurones restants sont à ce niveau dépigmentés et l'on retrouve une gliose astrocytaire diffuse ainsi que de nombreux amas mélaniques libres, dans la pars reticulata, les neurones sont mieux conservés, bien pigmentés. Il n'y a pas de corps de Lewy, ni de dégénérescence neurofibrillaire.

Pas d'atteinte du cortex cérébral (notamment anoxique), pas de plaques séniles, ni de dégénérescences neurofibrillaires ou granulovacuolaires. La substance blanche hémisphérique est normalement colorée sur les préparations myéliniques de Woelcke. Dans le cervelet (fig.8) pâleur myélinique symétrique de l'album des hémisphères, respectant le hile et le manteau du noyau dentelé, au niveau de la couche des cellules de Purkinje, aires disséminées de déperdition neuronale. Discrète pâleur et relative gracilité des fibres transverses avec peut-être une légère raréfaction neuronale des noyaux du pont. Dans le locus coeruleus, les olives bulbaires, le noyau dorsal du vague, le noyau de l'hypoglosse, discrète perte neuronale que nous estimons à 20 %. Dans la moelle épinière, perte cellulaire encore + minime des cornes antérieures, sans altération de la corne latérale et des cordons blancs. Donc, une atteinte surtout putamino-nigrique avec altération très modérée du système olivo-ponto-cérébelleux.

LES PIGMENTS PUTAMINAUX

L'étude des pigments a porté sur de nombreux prélèvements du putamen, du noyau caudé, du pallidum et du thalamus, inclus en paraffine ou coupés en congélation, et colorés par l'hémalum phloxine safran, le P.A.S. le Ziehl-Nielsen, le Von kossa, le Perls, le Soudan III et le Fontana. Une extraction a été effectuée par une solution d'acide picrique dans l'éthanol. Les pigments ont été aussi étudiés sur coupes non colorées, en lumière polarisée et lumière ultra-violette.

Dans la première observation, les pigments sont les plus abondants et sur les coupes colorées par l'hémalum phloxine safran, on distingue deux sortes de dépôts pigmentaires dans le putamen (fig. 4). Des granules de petite taille de coloration noire dense, occupant le protoplasme et les prolongements des cellules gliales ; des dépôts de plus grande taille, en apparence extracellulaire, sous forme de boules homogènes ou finement granulaires, n'ont pas la morphologie des corps amylacés. L'extraction par une solution d'acide picrique dans l'éthanol fait disparaître les granules noirs intracytoplasmiques, alors que les "boules" homogènes ou granulaires persistent, avec une teinte brune pâle. Sur coupes déparaffinées et non colorées, seuls les granules noirs s'éclairent en lumière polarisée. Sous examen aux U.V par lampe à vapeur de mercure ZEISS HBO 200 W/4 avec filtre d'excitation BG 12 et interposition d'un filtre ZEISS 50, aucune autofluorescence significative n'est observable, ni avec interposition d'aucun type de filtre. Les pigments sont pour la plupart P.A.S positifs, prenant une coloration pourpre, mais quelques granules restent noirs. La coloration de Perls pour le fer est assez souvent positive pour les "boules" extracellulaires. La coloration de Von Kossa pour le calcium demeure négative. Le Ziehl-Nielsen, qui colore la lipofuscine en rouge orangé, n'est positif que pour une petite partie des pigments granulaires intra ou extracellulaires. La coloration de Fontana pour la mélanine est positive pour une partie du pigment granulaire occupant les prolongements gliaux et pour le coeur de certaines "boules" pigmentaires qui se disposent alors souvent au voisinage des vaisseaux. Des granules colorés en noir par le Fontan sont retrouvés, moins abondants, dans le noyau caudé et sont totalement absents du pallidum et du thalamus.

Cette étude fait conclure à l'existence de nombreux pigments dits "formoliques", à très peu de lipofuscine et à une quantité anormale de mélanine.

Les résultats sont similaires dans la deuxième observation, où les lésions putaminales sont moins prononcées et les pigments toujours moins nombreux. Sur les coupes colorées par l'hémalum phloxine safran, on découvre

surtout des "boules" pigmentaires occupant le neuropile (fig 6), mais peu de pigments "formoliques". Le P.A.S fait apparaître des granules dans le cytoplasme des astrocytes, dans les neurones résiduels, dans le neuropile. Quelques "boules" pigmentaires prennent le P.A.S devenant pourpres. La coloration de Perls est positive pour de rarissimes "boules" périvasculaires et pour des neurones qui sont le siège d'une incrustation ferrique. La réaction de Von Kossa est négative; Le Ziehl-Nielsen donne les mêmes résultats que dans l'observation n°1 pour les granules mais quelques "boules" pigmentaires sont très positives. La coloration de Fontan pour la mélanine est nettement positive, des pigments mélaniques s'observent dans le neuropile et en bordure des neurones restants. Quelques uns sont également vus dans le noyau caudé, mais pas dans le pallidum ou le thalamus. Une partie des amas mélaniques du putamen est au contact des membranes des neurones, donc sans doute dans les terminaisons présynaptiques.

NOS 2 OBSERVATIONS CLINIQUES

OBSERVATION N° 3

Monsieur R... André, malade de 64 ans, suivi depuis un an par le Pr. Schott pour un Parkinson traité par 4g/j de L. Dopa, rentre pour aggravation d'une gêne à la marche, le 4 juillet 1973.

On ne note aucun antécédent familial ni collatéral d'affection neurologique.

Antécédents personnels :

En 1970, le malade fait une chute, sans P.C, dans un terrain vague. A la même époque il éprouve une gêne à descendre de bicyclette, ce qui entraîne de nombreuses chutes et l'amène à renoncer à ce mode de transport.

Fin 71, le malade voit apparaître une incontinence urinaire à type de mictions permanentes par fuite, goutte à goutte. On lui place une sonde à demeure, on ne note aucune anomalie prostatique.

Au printemps 72, le malade voit s'installer un tremblement des mains, tremblement fin qui le gêne pour accomplir des gestes précis, l'écriture. De même il note une raideur des membres supérieurs qui l'empêche de mettre seul sa veste. Enfin, il éprouve une difficulté à ouvrir la bouche pour se nourrir et des troubles de la phonation.

Depuis, l'état semble s'aggraver progressivement surtout en ce qui concerne les membres inférieurs dont la force paraît avoir complètement disparu avec impossibilité de station debout.

Examen d'entrée : Homme de 64 ans, qui se présente avec un syndrome akinéto-hypertonique massif, avec rétropulsion massive rendant la marche seul impossible. Les réflexes ostéotendineux sont perçus. Il n'y a pas de signe de Babinski. A la mobilisation passive, on note une hypertonie plastique très marquée des quatre membres avec nuque soudée (le signe de l'oreiller psychique). On ne note pas de tremblement important au membre supérieur gauche. Le réflexe naso-palpébral est très positif, avec un blépharospasme tonique.

On note d'autre part que le syndrome pseudo-bulbaire s'est aggravé avec une voix chuchotée, inaudible, de fausses routes alimentaires, imposant constamment des repas moulinsés, un rire spasmodique, une abolition du réflexe du voile. On ne note pas de pollicio-mentonnier, ni de fasciculations. D'autre part, le malade déjà incontinent urinaire est de plus incontinent anal.

On note d'autre part une hypotension orthostatique qui s'est aggravée : 130 couché et 70 debout, responsable de syncope d'orthostatisme récente, avec cœur régulier sans perte de connaissance.

Le psychisme est normal.

Le diagnostic est celui d'une dégénérescence complexe des noyaux gris centraux. Dégénérescence striato-nigrique possible ou syndrome de Shy et Drager.

OBSERVATION N° 4

Monsieur VEN... Nicandre. Il s'agit d'un malade de 67 ans (ancien ouvrier chimiste) adressé pour maladie de Parkinson, en janvier 1971.

Pas de notion d'affection neurologique dans ses antécédents héréditaires et collatéraux.

Antécédents personnels, 1953, fracture du coude, 1949, congestion pulmonaire. Poussées d'eczéma, mais manipulation de produits chimiques pendant 50 ans dans son travail, sans en être incommodé.

Histoire actuelle : En juillet 70, le malade consulte son médecin traitant pour difficulté à se mouvoir et à parler. Le médecin fait le diagnostic de maladie de Parkinson et le met à l'Artane.

Après 3 mois de ce traitement qui s'est révélé très efficace, le malade souffre de prurit d'abord au niveau des cuissés, du dos et de la face. On conseille un sevrage thérapeutique, depuis le malade se plaint d'une

reprise de son syndrome parkinsonien.

Examen d'entrée, le 18.1.1971 - le malade présente une démarche à petits pas, sans balancement des bras. Il a quelques difficultés à partir et une fois parti, à s'arrêter. D'autre part, on note une dysarthrie, il prononce mal les mots et souvent répète 2 à 3 fois le dernier mot de la phrase (pallilalie). Hypertonie légère bilatérale aux membres inférieurs, sans signe de la roue dentée, la rigidité est surtout axiale; le faciès conserve une certaine mimique. Il n'y a pas de tremblement.

Ce syndrome parkinsonien semble donc à prédominance akinétique. Le nasopalébral est inépuisable. Par ailleurs, l'examen neurologique est entièrement normal; la force musculaire est normale, tous les réflexes ostéotendineux sont obtenus assez vifs, les réflexes cutanés abdominaux sont obtenus également. Il n'y a pas de signe de Babinski, ni de trouble de la sensibilité. L'examen oculaire est normal, sinon une paresse de la convergence. Aucun trouble labyrinthique ni cérébelleux.

Examen général :

T.A à 15/7 debout et couché. Pouls à 72 irrégulier. Auscultation cardiaque normale. Pouls périphériques perçus, sauf les tibiaux postérieurs.

Radiographie : RAS - Examen pulmonaire normal, examen uro-génital également. On note un eczéma sur les cuisses, le dos, les bras, avec des lésions de grattage.

Le malade quitte le service le 21/1/71 pour soigner son eczéma en dermatologie avant de revenir pour un traitement à la L Dopa.

Le 12/2/71, le malade revient dans le service. L'état actuel confirme le diagnostic de syndrome parkinsonien dominé par l'akinésie, une hypertonie dominant à gauche, pallilalie et parfois astasie-abasie trépidante sans akathisie.

Le réflexe nasopalébral est inépuisable. La convergence se fait mal. On note un pollico-mentonnier bilatéral plus net à droite. On traite le malade à la L Dopa.

Le 5/3/71, le malade est nettement amélioré par la L Dopa à 5g/j, bien supportée. Il est plus souple, sa mimique est normale, l'akinésie s'est améliorée, mais il persiste encore de façon discontinue une petite astasie-abasie trépidante au démarrage à la marche (le malade a présenté un placard induré infectieux de la face postérieure de l'avant-bras droit qui a disparu sous Keflin). D'autre part l'eczéma a disparu - le malade sort.

Nouveau séjour du 2 au 8.7.1975 : L'amélioration par la L Dopa n'a duré que 3 mois et depuis 4 ans le syndrome akinéto-hypertonique n'a fait que s'accroître, avec énorme rigidité axiale surtout, contrastant avec une

mimique relativement épargnée.

Depuis 2 ans est apparue progressivement une dysphagie pour les liquides surtout et depuis 1 an une dysphonie rendant le malade compréhensible en voix chuchotée.

Enfin, depuis peu, quelques fuites urinaires sans signes pyramidaux. Le réflexe naso-palpébral est inépuisable avec parfois blépharospasme qui se produit aussi spontanément ; le pollico-mentonnier est très marqué, bilatéral, il y a une abolition du réflexe nauséeux.

Le réflexe psychovisuel apparaît sensiblement normal aux 3 modes. Le ionogramme, la numération formule et la ponction lombaire sont normaux, de même que l'EEG.

On abandonne le diagnostic de Maladie de Parkinson au profit de celui de dégénérescence nigro-striatale.

Test au Probénécide dans le liquide céphalo-rachidien lombaire
(B. Reanud)

Le test (10.7.75) montre une très nette diminution du taux de renouvellement de l'acide homovanilique (H.V.A, métabolite de la Dopamine) alors que celui de l'acide 5 hydroxy-indole-acétique (5 H.I.A.A, métabolite de la Sérotonine) est sensiblement normal de même que le taux de départ du 5 H.I.A.A. Par contre, le taux de départ du H.V.A est nettement inférieur à la normale.

L.C.R. lombaire	H.V.A(ng/ml)	5 H.I.A.A. (ng/ml)	Probénécide (µg/ml)
"Avant"(4.7.75)	16 (47 ₊ 8)	32 (21 ₊ 3)	
"Après"(7.7.75)	65 (172 ₊ 30)	124 (114 ₊ 19)	14,6 (18,3 ₊ 4)
Variation.	+ 49 (125 ₊ 28)	+ 92 (93 ₊ 20)	

() : Chiffres moyens.

Enregistrement polygraphique de sommeil

(Laboratoire de Neurophysiologie - Pr. M. Jouvet)

Au point de vue quantitatif, ce tracé met en évidence d'une part des troubles de la vigilance puisqu'au cours de l'après-midi il présente de discrets endormissements au dépend des stades I et II qui évoquent plus un a-éveil qu'une hypersomnie. Au bout de 3 heures apparaît une très courte phase de sommeil paradoxal (2 minutes) dont les caractéristiques polygraphiques sont normales.

On retrouve ces modifications générales au cours de la nuit puisqu'il existe une absence presque totale des stades III et IV, et si le nombre des phases de sommeil paradoxal est normal (6), leur durée moyenne est extrêmement courte (6 minutes), ce qui explique la diminution considérable du sommeil paradoxal tant en valeur relative (7,6 %) qu'en valeur absolue (33 minutes).

Au point de vue qualitatif, on n'observe aucun des signes décrits par le Dr. Mouret dans la maladie de Parkinson, soit les blépharospasmes, les clignements palpébraux ou l'absence de diminution du tonus musculaire au cours du sommeil paradoxal.

EN CONCLUSION : la diminution considérable du sommeil paradoxal s'accorde bien avec la baisse du HVA et l'existence des signes (a-éveil et diminution du sommeil paradoxal) évoque évidemment une atteinte des structures catécholaminergiques.

OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

1 OBSERVATION DE BARRE - 1926

Mme L... Marie-Léontine, professeur de musique, avait 47 ans quand elle entra à la Clinique neurologique le 22 mai 1920.

Elle était dans un état impressionnant de rigidité ; elle ne pouvait pour ainsi dire plus marcher sans aide, s'alimentait très difficilement et sa parole était à peu près inintelligible, sauf dans des circonstances spéciales dont nous parlerons plus loin. L'histoire de la maladie nous fut racontée par son mari.

En août 1914, à la suite de fortes émotions provoquées par l'évacuation rapide d'une ville de la frontière qu'elle habitait alors, la malade ressentit dans le bras et la main gauches de fortes secousses ou spasmes ; ces accidents furent qualifiés de crampes des pianistes ; mais 6 mois après, à 41 ans, la malade trainait le membre inférieur gauche : le diagnostic initial fut rectifié, et comme la malade avait contracté la syphilis en 1906 (une syphilis grave régulièrement et fortement traitée), les troubles des membres furent rapportés à cette infection et un traitement à base d'hectargyre, de Salvarsan et d'iodure mis en oeuvre.

La maladie continua son évolution, la raideur se généralisa et le diagnostic de maladie de Parkinson ne fit plus de doute : rigidité intense de tous les membres, des membres gauches un peu plus peut-être ; rigidité de la musculature cervicale et faciale ; parfois léger tremblement à type parkinsonien à la main droite ; difficulté extrême de la parole qui n'est qu'un bredouillement rapide et incompréhensible au point que nous devons souvent lui demander de répondre à nos questions en ouvrant ou fermant les yeux ; gêne très marquée de la mastication et de la déglutition ; salivation intense, la salive s'écoule presque continuellement des lèvres ; mictions fréquentes mais souvent difficulté d'émission des urines : sorte de rétention due probablement à la contracture du sphincter vésical.

La motilité volontaire est très réduite : pour les membres inférieurs, la flexion et l'extension du coude se font seules avec une certaine ampleur et une relative facilité ; les membres inférieurs sont généralement immobiles, mais quand la malade est mise debout elle peut avancer à très petits pas si deux personnes la soutiennent, et elle descend assez facilement les escaliers. La force des différents segments des membres est en général moindre à gauche.

Tous les muscles sont raides, surtout ceux des membres gauches.

Les réflexes tendineux sont vifs aux membres supérieurs (où l'anti-brachial et le cubitopronateur sont nettement plus vifs à gauche) et aux membres inférieurs.

L'excitation de la plante du pied donne à droite et à gauche une extension très franche et très régulière des orteils ; cette recherche pratiquée un grand nombre de fois à toujours donné le même résultat.

Pour les réflexes abdominaux, on note que les inférieurs paraissent ne pas exister, qu'il y a une contracture lente et tonique pour les moyens ; les supérieurs seuls sont à peu près normaux.

Il n'existe aucun trouble intellectuel, pas de rire ni de pleurer spasmodique ; quelquefois, sous l'influence du sedol la malade a pu écrire d'un dessin microscopique des lignes fort intéressantes qui indiquaient la parfaite conservation de ses facultés.

Vers le début d'août, un escarre se développe à la région sacrée ; la fièvre apparaît bientôt, la déglutition devient tout à fait impossible ; une diarrhée abondante s'installe, la malade meurt le 7 août 1922.

Documents anatomo-pathologiques

Examen macroscopique : Les lésions des deux hémisphères sont tout à fait symétriques et semblables. Après ouverture de la dure-mère, on constate une dilatation veineuse prononcée des vaisseaux superficiels sur les lobes frontaux et pariétaux, avec maximum sur la région rolandique. Aux autres endroits (lobes occipitaux et temporaux) l'état des vaisseaux est normal.

Nulle part on ne trouve d'hémorragie ni de ramollissement.

Après avoir mis à nu le cortex, on remarque une certaine diminution de volume des circonvolutions frontales et de tout le lobe périétal et des premières circonvolutions temporales. Sur ces territoires, les sillons qui séparent les circonvolutions sont très profonds. La substance corticale est amincie à certains endroits. Cette atrophie est surtout marquée aux pôles antérieurs des deux lobes frontaux, du droit surtout, et à la région rolandique. Les lobes occipitaux et la partie inférieure des lobes temporaux et frontaux ne sont nullement atrophiés, les circonvolutions sont pleines.

A la base du cerveau, les artères sont béantes.

Sur les coupes frontales passant par les deux hémisphères, on ne trouve rien de particulier à noter dans la profondeur des lobes frontaux.

Une coupe passant par la partie antérieure du corps calleux, et intéressant la partie antérieure des noyaux gris centraux, montre dans la partie externe du noyau lenticulaire (partie antérieure du putamen) l'existence d'une coloration verdâtre, avec formation de très petites lacunes autour de petites ramifications vasculaires.

Une coupe passant par le milieu du corps calleux rend plus visible encore cet état pathologique. Ici on voit dans le noyau lenticulaire et strictement limité au putamen, le même aspect brun verdâtre, avec formations

lacunaires prononcées. Dans la partie moyenne du noyau se trouvent quelques vaisseaux qui paraissent dilatés. Toutes les autres parties, en particulier le noyau caudé, le pallidum, la capsule interne, le thalamus, sont de coloration et de consistance normales.

Des coupes passant plus en arrière (milieu du thalamus) font voir que cette dégénérescence du putamen s'étend jusqu'à la partie postérieure.

Le thalamus et le noyau caudé ne présentent aucune altération macroscopique sur toute leur étendue.

La substance blanche de tout l'hémisphère est absolument normale en tous ses points.

Une coupe passant par le bourrelet du corps calleux et par la partie antérieure du lobe occipital montre une coloration un peu spéciale de la radiation thalamique. Celle-ci est fortement prononcée, et contraste par son aspect brunâtre avec la substance blanche avoisinante.

Examen microscopique :

Les noyaux gris centraux sont examinés sur une série de coupes frontales, colorées au bleu de toluidine, au van Gieson, à l'érythrosine orange, au Mallory etc.

Putamen : Considérons tout d'abord les putamens où les lésions macroscopiques sont déjà considérables et semblent les seules.

Les putamens sont pâles ; leur tissu est raréfié et présente de nombreuses lacunes. Ces lacunes, irrégulières, sont de fait des dilatations énormes périvasculaires contenant des débris cellulaires.

La paroi des lacunes est formée par des travées névrogliales fibrillaires très denses. La paroi des vaisseaux n'est pas altérée ; leur lumière paraît élargie ; il n'y a pas de trace de sclérose ni d'endartrite syphilitique.

Les grandes cellules ganglionnaires sont en nombre extrêmement réduit ; de ci de là on trouve des vestiges de cellules très altérées et un état de dégénérescence avancé : elles sont ratatinées, dépourvues de toute structure nette ; ce sont de petites masses qui prennent fortement l'hématoxyline ; on ne voit aucun corps de Nissl ; les petites cellules putaminales ont également pour la plupart disparu et on distingue difficilement, à cause de leurs altérations, celles qui restent des éléments névrogliaux.

Dans certaines zones, il n'existe pour ainsi dire plus d'éléments nobles ; le contraste avec les coupes de putamens normaux est frappant. Les lésions atteignent le maximum dans les 2/3 antérieurs des putamens.

Névroglie : C'est la réaction névrogliale cellulaire qui domine. L'aspect en est différent suivant les points considérés : autour des vaisseaux et des lacunes, on rencontre dans des travées fibrillaires denses des

astrocytes avec gros prolongements fibrillaires ; cette réaction astrocytaire se trouve aux endroits les plus altérés et les plus dépourvus d'éléments nobles ; elle constitue en ces zones toute la réaction névroglique.

Entre ces cellules on voit quelques petites cellules du type microglial.

Le substratum est formé de fibrilles névrogliques assez denses qui se condensent autour des vaisseaux.

La réaction névroglique est différente aux endroits éloignés du centre du putamen ; dans cette zone périphérique, au point où elle est à peine différenciée de la substance blanche environnante, il n'y a que très peu d'astrocytes, mais une grande abondance de cellules névrogliques rondes, très fortement colorées, dont le noyau remplit presque toute la cellule.

La prolifération fibrillaire semble ici moins prononcée et presque uniquement localisée autour des vaisseaux.

Pallidum : le pallidum est nettement délimité du côté du putamen par le changement brusque de sa structure. Il a une coloration plus foncée ; on n'y trouve pas de réaction astrocytaire. Cependant dans le segment externe, à la frontière du putamen, on en voit de rares éléments amoeboïdes. Le substratum de la région est surtout constitué par des gaines myéliniques normales très abondantes, entrecoupées en tous sens. Les cellules ganglionnaires sont bien conservées, mais on trouve cependant certains éléments en atrophie nette. On s'aperçoit par places des formations ferro-calcaires, surtout muriformes.

Le noyau caudé est normal.

Le thalamus ne nous a paru présenter aucune lésion : les cellules et les fibrilles y gardent le type normal ; on n'observe pas de réaction névroglique.

Noyau rouge : en général, le noyau rouge, qui avait conservé macroscopiquement sa forme, son volume, sa consistance et sa coloration normale, est sain également sur les coupes microscopiques. Mais à la partie inférieure du noyau, on trouve une raréfaction du tissu nerveux et l'interruption de certaines gaines ; mais il n'y a aucune réaction névroglique.

En un autre point situé à la partie supérieure du noyau rouge, on trouve dans les cellules de gros dépôts qui masquent les noyaux. Il existe également de petits foyers avec réaction astrocytaire et prolifération fibrillaire dense.

Le locus niger : On observe une désintégration mélanique manifeste comme on trouve dans la maladie de Parkinson et comme MM P. Marie et Trétiakoff l'on décrit. Les détritiques de pigment se retrouvent dans les cellules névrogliques in situ. On n'en voit pas autour des vaisseaux, ce qui dénote une désintégration incipiente.

La capsule interne est intacte en presque tous ses points ; on remarque cependant aux confins de cette région et du bord supérieur de la partie moyenne du putamen de petites lacunes.

Sur des coupes passant par le bulbe et la moelle, le faisceau pyramidal ne montre pas de dégénération appréciable , ce faisceau n'ayant pu être examiné en un assez grand nombre de points, nous admettons que de petites altérations, qui expliquaient les signes pyramidaux de la malade, ont dû nous échapper.

Le cortex spécialement examiné à la région frontale, où il avait paru macroscopiquement atrophié, et à la région occipitale, où il gardait l'aspect normal, a paru également normal sur les coupes microscopiques que nous avons examinées.

Les examens des viscères abdominaux, du foie en particulier, n'a révélé aucune altération macroscopique. Mais nous avons trouvé à la région lombaire, devant l'aorte une masse anormale, volumineuse, arrondie, de couleur bleuâtre, résistante au palper ; l'examen anatomo-pathologique pratiqué au laboratoire a montré qu'il s'agissait d'un ganglioneurome du type adulte, avec nombreuses fibrilles axiales et relativement peu de cellules.

1 OBSERVATION DE STOCHDORPH - 1960

C'est un homme qui décède à l'âge de 55 ans. D'après les informations de sa femme, il serait malade depuis l'âge de 46 ans.

On ne fait pas de diagnostic défini.

L'écriture du malade devient de plus en plus illisible en même temps que son bras droit devient de plus en plus rigide. Il est plus nerveux, et irritable.

L'épouse précise que finalement le malade présente une rigidité généralisée.

A l'autopsie on note à la coupe du cerveau, que le putamen présente une pigmentation bilatérale.

Il y a un ramollissement du putamen plus marqué à gauche qu'à droite.

Dans le noyau caudé, les plus grosses altérations sont retrouvées dans sa partie latérale tandis que la partie médiane proche du ventricule paraît préservée. Ceci constitue une lésion caractéristique en contraste avec les lésions trouvées dans la chorée.

Il y a une dépigmentation du Locus niger.

4 OBSERVATIONS D'ADAMS - VAN BOGAERT - VANDER EECKEN - 1961-1964OBSERVATION N° 1

Données cliniques : il n'y a pas de détails significatifs dans les antécédents, si ce n'est qu'en 1918 la patiente eut une grippe et fut hospitalisée durant 2 mois.

Approximativement 5 ans avant la première admission (1951), quand la patiente a 47 ans, une difficulté à la marche apparaît d'abord avec une nette tendance à trainer les deux pieds. Le diagnostic de maladie de Parkinson est retenu comme l'explication la plus vraisemblable de ses symptômes. Elle eut, en conséquence, un traitement ambulatoire composé d'Artane, Théophrine et bénadryl.

Durant les années suivantes il y a une lente progression des difficultés à marcher. Une raideur généralisée des muscles s'installe. Le faciès devient inexpressif. Le langage est monotone avec une difficulté à la prononciation; elle tombe fréquemment et on note qu'elle est de temps en temps confuse. Vers la fin de l'été 1956, les difficultés à la marche s'aggravent et elle se plaint de crampes et d'extrême fatigue dans les membres inférieurs. Elle est amaigrie. Finalement la malade est admise à l'hôpital en raison d'une incapacité à uriner et d'une douleur épigastrique.

Quand on l'examine à l'hôpital le 27 novembre 1956, on la trouve pâle et maigre, elle a un pouls à 112, un rythme respiratoire à 26 et une tension artérielle à 13/6. La peau est chaude et moite. Il y a une hypertrophie ganglionnaire généralisée. On note une cyphose dorsale marquée avec une limitation des mouvements de l'épaule gauche et une crépitation des deux genoux. Il y a un emphysème pulmonaire. Par ailleurs, l'examen thoracique et abdominal est normal.

L'examen neurologique montre un faciès figé et inexpressif, une lenteur et une difficulté à parler, une incapacité à se mettre debout sans assistance, une rigidité extrapyramidale avec le signe de la roue dentée (plus prononcé dans les jambes que dans les bras), un tremblement du pouce et de l'index droit (mouvement d'émiettement), des réflexes cutanés plantaires doux à gauche, et en flexion à droite.

Résultats de laboratoire

Les examens de laboratoire révèlent une présence de leucocytes dans le sédiment urinaire avec une albuminurie. L'ECG ne montre pas d'altérations significatives. La radiographie thoracique ne révèle pas d'anomalie cardiaque ni pulmonaire autre que l'emphysème. La colonne vertébrale est déminéralisée et les corps vertébraux aplatis, surtout la 12ème vertèbre dorsale.

Les cultures d'urines révèlent un pyocyanique. Le LCR est normal.

L'infection urinaire est progressivement contrôlée, mais la patiente continue à se plaindre de crampes douloureuses dans les jambes et de douleurs vertébrales. On prescrit un programme de physiothérapie active avec méthyltestostérone et Stilbestrol pour la suspicion d'ostéoporose post-ménopausique. Etant donné l'oedème, on prescrit une restriction sodée et des digitaliques. Une anémie est mise sur le compte d'une insuffisance en fer et est traitée par des sels ferreux.

Après 2 semaines à l'hôpital, l'état de la malade s'améliore et elle est transférée dans une clinique privée avec le diagnostic de maladie de Parkinson, cystite et ostéoporose. Elle y demeure 2 ans, devenant irrémédiablement plus rigide. Elle décède 7 ans après le début de son affection nerveuse. Aucun antécédent familial d'affection similaire n'est connu.

Examen post-mortem :

Le corps est normalement développé. L'état de nutrition est satisfaisant avec un bon panicule adipeux sous-cutané. Les viscères n'ont rien de particulier excepté de multiples lithiases avec occlusion totale de l'uretère gauche. Le rein gauche est partiellement détruit par l'hydronéphrose. L'ostéoporose vertébrale est confirmée. Il y a une bronchopneumonie bilatérale.

Données neuro-pathologiques

Le cerveau pèse 1,100 kg, une légère atrophie des circonvolutions cérébrales est notée. L'aspect des méninges est normal. Sur les coupes frontales il y a une nette atrophie et une coloration brunâtre des noyaux lenticulaires et à un moindre degré des noyaux caudés. Le diamètre transversal maximum du noyau lenticulaire est de 3mm et le diamètre vertical est de 15mm.

Le putamen est homogène, ferme, et son apparence striée normale fait entièrement défaut. Toutes les parties du putamen sont atteintes au même degré, excepté peut être le 1/3 antérieur qui est moins atteint.

Le pallidum de chaque côté est également atrophié et décoloré, surtout le segment externe. Le plus grand diamètre transversal est, pour le segment externe, de 2mm, et, pour le segment interne, de 1,8 mm.

Les noyaux caudés sont aussi atteints mais à un moindre degré, comme les noyaux lenticulaires ils sont réduits de volume et ont une légère coloration brunâtre. Le corps des noyaux caudés est plus affecté que leurs têtes.

L'aspect du thalamus est bilatéralement normal.

Les ventricules latéraux sont légèrement dilatés et la tête renflée des noyaux caudés n'empiète pas sur le 1/3 antérieur des ventricules.

Le Locus niger a perdu sa pigmentation de chaque côté. Seule la zone antéro médiane du côté gauche garde sa pigmentation. Sur le côté droit, une minuscule cavité nécrotique est observée dans le Locus niger.

Le noyau rouge, les noyaux sous thalamiques, le corps de Luys, ont un aspect normal bilatéral de même que le cervelet et les noyaux du toit. Le

Locus coeruleus est dépigmenté bilatéralement.

Examen microscopique

Dans les préparations myéliniques : on ne remarque rien de particulier dans la substance blanche des hémisphères cérébraux.

Au niveau des noyaux lenticulaires, les putamens ont perdu toutes leurs fibres médullaires.

Le nombre des fibres du segment externe du pallidum est réduit bilatéralement tandis que celui des fibres du segment interne est presque normal.

L'anse lenticulaire est anormalement mince de chaque côté.

Le thalamus a un aspect normal.

La substance blanche du cervelet est légèrement plus pâle que la normale, surtout dans les régions médianes par rapport aux noyaux dentelés et dans le vermis postérieur.

Il y a une légère atrophie des pédoncules cérébraux, et aussi une pâleur myélinique dans la zone du locus niger de chaque côté.

Les fibres transverses du pont et les faisceaux descendants du pont paraissent appauvris en myéline.

Au niveau du bulbe, les pyramides et les corps restiformes sont légèrement pâles. La zone des olives bulbaires est pâle.

Dans la moelle épinière cervicale supérieure, une légère pâleur est notée dans les faisceaux antéro-latéraux et les fibres médianes de la colonne de Goll.

Dans les préparations cytologiques : on note dans le cortex cérébral une légère et diffuse perte cellulaire dans les 2e et 3e couches et une fibrose gliale dans les couches III IV et V.

Dans le thalamus, un léger degré de perte cellulaire et de gliose sont notés dans les noyaux dorso-médian et ventro-latéral.

Dans la partie inféro-latérale du noyau caudé, on note une perte cellulaire et une gliose relativement légère.

Presque toutes les cellules nerveuses du putamen ont disparu et il y a une gliose intense. Le putamen est dans un état spongieux.

Le segment externe du pallidum contient un nombre réduit de cellules nerveuses et de fibres nerveuses avec une nette fibrose gliale. Le segment interne montre une très légère altération consistant en une petite déperdition de fibre avec gliose.

Les parties dorso-latérales de chaque noyau sous thalamique sont appauvries en cellules nerveuses avec réaction gliale.

Le noyau rouge et les noyaux de la formation réticulée paraissent relativement normaux.

Le locus niger présente des 2 côtés une importante déperdition de cellules nerveuses avec réaction gliale et une dispersion de pigments mélaniques

dans les histocytes et les cellules microgliales. Cette déperdition cellulaire est uniforme dans l'ensemble du locus niger.

Le locus coeruleus est affecté de façon similaire, bilatéralement, avec perte d'un grand nombre de cellules pigmentées.

Une légère gliose est notée dans les noyaux du raphé dans le mésencéphale et dans les noyaux de la base du pont.

Le cortex cérébelleux présente une certaine réduction du nombre de cellules de Purkinje avec une légère gliose.

Les olives bulbaires ont perdu quelques cellules nerveuses et contiennent un nombre accru d'astrocytes ; et les noyaux des VIII, IX, X et à un moindre degré XIIe nerfs crâniens sont très légèrement dépeuplés en cellules nerveuses. Dans le noyau de l'hypoglosse et le noyau dorsal du vague, plusieurs inclusions cytoplasmiques du type décrit par Lewy sont observées. Aucune n'est trouvée dans les cellules nerveuses persistant dans le locus niger, dans le locus coeruleus, dans les noyaux oculo-moteurs.

Là où les pertes de cellules nerveuses sont les plus importantes, comme dans les 2 putamens, il y a de nombreuses granulations brunâtres (probablement de lipofushine) dans les astrocytes et peut être dans la microglie. Les oligodendrocytes ont disparu dans les 2 putamens. On note de gros macrophages dispersés autour des vaisseaux sanguins.

OBSERVATION N° 2

Il s'agit d'un homme de 57 ans, actif, jusque là en bonne santé, qui présente des symptômes de prostatisme et quelques mois plus tard, subit une prostatectomie.

L'installation des premiers symptômes neurologiques survient à l'âge de 58 ans. Ils consistent en une lenteur des mouvements et une raideur du bras gauche. Au cours des 3 mois suivants, la jambe gauche est affectée de façon similaire et sous les mouvements sont gênés. Trois mois plus tard, la parole devient nettement altérée (la puissance est réduite et les mots sont moins bien prononcés) et le bras droit est atteint. Il n'y a pas de signe de détérioration intellectuelle. Au cours des mois suivants, la marche et l'habillage deviennent plus laborieux, l'écriture est nettement ralentie (les caractères sont très petits et la lisibilité diminuée) ; la parole devient plus monotone et la salive s'accumule dans la bouche. Il y a un déclin progressif de l'état du patient. La rigidité devient si marquée qu'il est confiné au lit.

L'examen 19 jours avant sa mort montre un homme fatigué, impotent qui est en pleine possession de ses facultés mentales. Il reste étendu, immobile dans le lit, son visage changeant rarement d'expression, avec un clignement des yeux rare, une voix affaiblie. Les bras et les jambes sont raides, à gauche beaucoup plus qu'à droite. Les tentatives de mobilisations passives

s'opposent à une rigidité de tous les groupes musculaires rythmiquement inégale selon le signe de la roue dentée. Il n'y a aucun tremblement ni au repos, ni durant l'action. Les réflexes tendineux sont vifs mais symétriques avec les réflexes cutanés plantaires en flexion bilatérale. Il n'y a aucun autre déficit sensitif ou de coordination et aucune anomalie des nerfs crâniens n'est observée.

Il décède 3 semaines plus tard, à l'âge de 61 ans. Le diagnostic clinique est celui d'une forme rigide de la maladie de Parkinson.

Ce malade ne présentait aucun antécédent personnel ou familial particulier ; diphtérie à 9 ans, malaria à 14 ans. Aucun autre membre de sa famille n'avait eu de maladie nerveuse connue.

Résultats de l'autopsie

A l'examen macroscopique le cerveau est d'une taille et d'un poids normaux. Les coupes frontales du cerveau montrent des altérations nettes dans le noyau lenticulaire surtout dans le putamen de droite qui est réduit de volume et d'une couleur brunâtre particulière.

Le pallidum est bilatéralement, dans ses segments internes et externes, pauvre en myéline.

Le noyau caudé et le thalamus sont de taille normale.

Le locus niger est dépigmenté à peu près au même degré des 2 côtés. Il n'y a pas d'atrophie des circonvolutions cérébrales et une coupe horizontale du cervelet ne montre pas d'anomalie.

Les lésions microscopiques les plus importantes sont dans le putamen, le locus niger, le pallidum et le corps de Luys.

Dans la partie dorso-latérale du putamen, plus nettement à droite qu'à gauche, il y a une disparition de neurones presque totale (il est possible que les petits soient plus atteints que les grands), un appauvrissement des stries des fibres médullaires et une hyperplasie astrocytaire.

Les 2 pallidums, surtout la partie inférieure du segment externe, sont également atteints mais à un degré moindre.

Le locus niger et toutes les formations pédonculaires pigmentées présentent une dégénérescence marquée des cellules nerveuses avec une prolifération astrocytaire.

Les noyaux sous thalamiques, les noyaux de l'hypothalamus postérieur, les noyaux du pont, les olives bulbaires, ont aussi une très légère déperdition neuronale.

OBSERVATION N° 3

Antécédents : à l'âge de 39 ans, le patient est soigné pour une bronchopneumonie et vers l'âge de 44 ans on fait le diagnostic de bronchectasie et d'emphysème. Aucune maladie dans la famille n'est mentionnée.

A 47 ans, le patient se plaint d'une insomnie rebelle incurable. 5 ans plus tard, à la suite d'une appendicectomie, il est désorienté de façon marquée, pendant plusieurs jours.

A 52 ans, on note à l'examen, un ralentissement des mouvements, un faciès figé, une légère rigidité des membres avec un petit tremblement ou non et une altération du mouvement. Le LCR est normal.

L'examen réalisé quand il a 53 ans montre nettement les caractéristiques cliniques de la maladie de Parkinson, avec une légère mais nette perte de mémoire et un petit tremblement de repos. Les réflexes tendineux sont vifs et symétriques et le réflexe cutané plantaire est en extension bilatérale. BBK.

Les radiographies du crâne sont normales. La pneumoencéphalographie révèle une légère dilatation symétrique des ventricules latéraux avec une collection d'air proéminente au-dessus des hémisphères cérébraux et dans les scissures interlobaires.

Durant l'année suivante, il survient une progression continue des symptômes : la désorientation mentale devient marquée, l'incontinence urinaire et fécale s'ajoute aux signes de la maladie de Parkinson. A partir de là c'est une période d'extrême somnolence. La mort survient à l'âge de 53 ans, sans qu'intervienne davantage d'altération significative de l'état clinique.

Résultat de l'autopsie

A l'examen macroscopique du cerveau : les coupes frontales révèlent un léger amincissement cortical avec un aspect aminci et aplati du noyau caudé. Les coupes horizontales au niveau du mésencéphale montrent une pâleur du locus niger.

L'examen microscopique :

Il révèle des lésions très prononcées dans les 2 locus niger où presque toutes les cellules pigmentées sont dégénérées. Quelques corps de Lewy sont vus dans ces noyaux, dans le locus coeruleus, les noyaux de la base et les autres sites lésés dans la maladie de Parkinson.

Les cellules nerveuses ont disparu et il y a une gliose dans le putamen et le noyau caudé des 2 côtés. Il y a aussi une légère atrophie symétrique du pallidum et du corps de Luys et une légère déperdition de cellules nerveuses dans le noyau dentelé.

OBSERVATION N° 4

Antécédents personnels et familiaux : on ne connaît pas de maladie similaire parmi les membres de sa famille et la patiente elle-même a jusque là été en bonne santé.

Histoire de la maladie : A l'âge de 51 ans, il apparaît une raideur progressive avec lenteur des mouvements, et une légère maladresse pour réaliser des gestes précis et fins avec le bras gauche.

Après quelques mois, la jambe gauche est atteinte de façon similaire et environ 2 ans après le début de l'affection, le côté droit est atteint.

A l'âge de 53 ans, elle tombe, se blessant à la hanche et reste donc confinée au lit.

L'examen 6 mois avant la mort ne révèle aucune déficience évidente de la mémoire ou autre fonction mentale. La voix est lente et monotone. Le visage est relativement immobile. Un tremblement, au rythme variable de 4 à 5/seconde en moyenne, affecte les doigts et le pouce des 2 mains. Il y a une rigidité marquée des 4 extrémités mais nettement plus prononcée du côté gauche. Les réflexes tendineux sont vifs et symétriques et le cutané plantaire est en flexion bilatérale. On note une absence de déficit de la sensibilité et de la coordination motrice. L'examen de sang, des urines, du liquide céphalorachidien est normal. Le diagnostic clinique initial est celui de la maladie de Parkinson.

La patiente est traitée à l'Artane et transférée à l'hôpital S. pour des soins prolongés.

Après quelques semaines, elle présente une pâleur cutanée marquée, un abdomen distendu avec météorisme et à la palpation une masse dans la fosse iliaque droite. On note d'autre part une ataxie et un tremblement intentionnel des bras et des jambes. Une laparotomie révèle une masse de la fosse iliaque droite, mais il n'est pas possible de déterminer son origine. 6 litres de liquide sont retirés de la cavité abdominale et une colostomie est réalisée. La patiente décède 28 heures après l'intervention, à l'âge de 54 ans.

Résultat de l'autopsie

On découvre un adénocarcinome de l'ovaire droit avec des métastases dans la cavité abdominale, une occlusion intestinale, une embolie pulmonaire multiple.

Lésions neurologiques à l'examen macroscopique :

L'aspect extérieur du cerveau, des méninges et des artères cérébrales est normal.

Les coupes frontales des hémisphères montrent que le putamen et le segment externe du pallidum du côté droit sont légèrement décolorés et plus petits que ceux du côté gauche. Le corps genouillé externe à droite paraît aussi légèrement décoloré et sa stratification indistincte.

Les coupes horizontales du mésencéphale montrent une dépigmentation bilatérale du locus niger.

Examen microscopique :

Il y a une perte marquée de cellules nerveuses et une gliose dans les putamens, le pallidum et le locus niger.

De plus, les pédoncules cérébelleux moyens et la substance blanche cérébelleuse sont pâles en coloration myélinique et il y a une réduction marquée en cellules nerveuses des noyaux du pont. Il y a aussi, mais à un moindre degré, une atrophie des corps de Luys, des noyaux dentelés, du cervelet et des olives bulbaires.

Le diagnostic neuropathologique final est celui d'une dégénérescence nigro-striatale et olivopontocérébelleuse.

1 OBSERVATION DE MAYO BARRON - 1966

C'est un homme qui présente, à 53 ans, un syndrome parkinsonien évoluant progressivement. Il décède 4 ans plus tard de pyélonéphrite.

A l'autopsie il y a une atrophie bilatérale et symétrique du putamen avec une coloration verdâtre, un ramollissement. En fait, la totalité des noyaux lenticulaires paraît bilatéralement atrophiée.

Le noyau caudé est en gros normal.

Le locus niger et le locus coeruleus sont sévèrement dépigmentés des 2 côtés.

Microscopiquement

Les cellules nerveuses et les faisceaux striés du putamen sont partiellement détruits et remplacés par une réaction astrocytaire et microgliale étendue.

On retrouve des altérations similaires mais moins sévères dans le segment externe du pallidum. Les zones lésées des noyaux striés contiennent de nombreuses granulations souvent associées aux astrocytes hypertrophiés.

Il y a une disparition bilatérale presque totale des neurones pigmentés dans le locus niger et le locus coeruleus.

On ne trouve aucun corps de Lewy.

1 OBSERVATION DE GRAY-REWCASTLE - 1967

Après un épisode soudain d'engourdissement et de faiblesse du membre supérieur gauche, des signes pyramidaux et extrapyramidaux sont trouvés à ce niveau et au cours de 9 années suivantes la rigidité se généralise aux 4 membres, le tremblement restant minime.

Les résultats anatomo-pathologiques sont : une perte cellulaire marquée et bilatérale du putamen et du locus niger avec une perte cellulaire moins marquée dans le noyau caudé, le pallidum, les noyaux sous thalamiques et la zone incerta.

Ni dégénérescence neurofibrillaire ni corps de Lewy ne sont trouvés. Il y a une découverte supplémentaire, c'est la présence d'une atrophie olivo-ponto-cérébelleuse en l'absence de signe cérébelleux.

1 OBSERVATION DE JELLINGER DENIELCZYK - 1968

Il s'agit d'un syndrome parkinsonien akinéto-hypertonique se terminant par une rigidité marquée des extrémités accompagnée d'une hypotension avec survenue d'une syncope. Le cerveau présente une atrophie symétrique et une coloration vert brunâtre des putamens.

Les découvertes histopathologiques sont compatibles avec la "dégénérescence nigro-striatale" (D.N.S) décrite par Adams et Coll. : dégénérescence et gliose symétrique du putamen avec dépôt pigmenté dans les cellules gliales des zones atrophiées, une dégénérescence secondaire du segment externe du pallidum, et une atteinte sévère bilatérale de la pars compacta du Locus niger avec déperdition neuronale et une sclérose de la partie ventrale et intermédiaire du noyau caudé avec des corps de Lewy et une lésion symétrique du locus coeruleus et du noyau dorsal du vague. Ce syndrome est évocateur d'une forme spéciale d'une dégénérescence combinée du S.N.C qui pour le moment peut être situé en dehors de la classique maladie de Parkinson.

4 OBSERVATIONS D'ANDREW - 1970

OBSERVATION N° 1

C'est un homme de 54 ans chez qui on remarque d'abord un tremblement des 2 mains, apparu approximativement 2 ans 1/2 avant sa mort. Il est considéré comme parkinsonien. On le traite à l'Artane qui le soulage un peu. Il y a une accentuation progressive de son tremblement (qui est à la fois de repos et intentionnel), sa démarche devient lente et trainante, avec des rétropulsions occasionnelles, sa voix est chuchotée.

Dans ses antécédents, on note un alcoolisme chronique, un épisode d'hémi-parésie droite avec une récupération partielle un an avant le début du tremblement des mains, et des épisodes de "dépression".

L'examen neurologique 2 ans avant sa mort montre une rigidité marquée généralisée avec une hémi-parésie droite et une altération de la sensibilité proprioceptive, de la sensibilité profonde vibratoire, de la sensibilité thermo-algésique, à droite. Un léger signe de la roue dentée avec une adiadicocinésie des 2 membres supérieurs. Trois mois avant la mort, le signe de la roue dentée est plus évident dans les membres supérieurs surtout le gauche. L'hypertonie est accrue dans les 2 jambes. La voix est chuchotée et incompréhensible. Les réflexes tendineux sont normaux, les cutanés plantaires sont en flexion. L'aide d'une canne lui est nécessaire pour marcher. Durant les semaines suivantes, son état général se détériore. Il devient anémique, grabataire, et il subit une résection transurétrale de la prostate et une cystotomie à la suite d'une rétention urinaire ; il meurt dans un tableau de septicémie.

Résultats de l'autopsie

L'autopsie générale révèle une pyélonéphrite chronique, des escarres, des lésions septicémiques de la rate, des ganglions lymphatiques, des lésions hépatiques non spécifiques et des microembolies pulmonaires.

L'examen du système nerveux montre grossièrement une légère atrophie corticale cérébrale et une petite zone de ramollissement avec une bordure légèrement brunâtre dans le cortex des lobes temporaux et pariétaux droits.

Les coupes frontales montrent une atrophie bilatérale avec une coloration gris brunâtre du putamen qui mesure environ 5 mm dans son épaisseur maximum.

Le locus niger et le locus coeruleus sont assez dépigmentés bilatéralement. En dépit de l'histoire clinique d'une hémi-parésie droite, il n'y a pas de lésions grossièrement visibles dans la région de la capsule interne gauche.

Microscopiquement

Il y a de petites zones dispersées de ramollissements (kystique) dans le cortex des lobes temporaux et pariétaux à droite et une lésion similaire dans le cervelet. Il y a une légère dépopulation neuronale dans la 3e et 4e couche du cortex frontal. Les 2 thalamus paraissent normaux.

Le noyau caudé ne montre pas de dépopulation neuronale évidente, mais une légère gliose.

Le putamen est le siège d'une intense gliose avec seulement quelques grands neurones survivants. Ceux-ci contiennent beaucoup de lipofushine (il y a une raréfaction périvasculaire des neuropiles du putamen), mais les vaisseaux eux-mêmes ne sont pas épaissis. Les faisceaux de substance blanche ne sont pas vus dans le putamen. Des granulations arrondies pigmentées brun sombre de 50 microns de diamètre sont prédominantes dans le neuropile glial du putamen.

Le pallidum surtout le segment externe, montre une atteinte similaire mais à un degré considérablement moindre des neurones et des faisceaux de fibres nerveuses et il y a aussi une légère atteinte des noyaux sous thalamiques.

Le locus niger (surtout la pars lateralis) et le locus coeruleus présentent une perte neuronale, une dépigmentation et une gliose assez sévères mais aucun corps de Lewy ni aucune dégénérescence neurofibrillaire.

Le tronc cérébral est normal.

Les coupes de la moelle épinière au niveau dorsal et lombaire sont normales excepté une légère pâleur bilatérale du faisceau cortico-spinal à la coloration myélinique.

OBSERVATION N° 2

C'est un homme de 66 ans qui remarque pour la première fois, 3 ans avant de mourir, une rigidité dans le membre supérieur gauche. Celle-ci s'étend bientôt et atteint le membre inférieur gauche et l'akinésie devient la caractéristique essentielle. L'attitude devient fléchie et la marche chancelante. Il éprouve une difficulté dans l'initiation de mouvements tels que s'asseoir et se lever. Il survient d'occasionnelles incontinences urinaires et fécales. La voix diminue de puissance, elle est chuchotée. Une aide est nécessaire dans les activités de l'existence quotidienne.

L'examen neurologique presque 3 ans après le début de l'affection révèle une sévère rigidité bilatérale avec le signe de la roue dentée, plus marquée du côté gauche. Il y a un léger tremblement, la coordination des mouvements est altérée. Il y a une adiadicocinésie, il marche à petits pas, les pieds trainants, l'équilibre chancelant ; il y a une akinésie marquée. Le faciès est figé en masque, la peau du visage est grasse, un trouble de la salivation et une légère altération mentale. Les membres inférieurs sont

oedémateux, le malade présente une tachycardie avec une tension artérielle à 17/9.

Une thalamotomie du côté droit est réalisée avec d'excellents résultats, avec un retour à la normale de la rigidité, des tremblements et des fins mouvements des doigts du côté gauche. L'équilibre et la marche sont légèrement améliorés. L'état mental est quelque peu confus parfois, et sa voix continue à être chuchotée. 17 jours après la thalamotomie, une prostatectomie transurétrale est réalisée pour une hypertrophie bénigne de la prostate avec obstruction des voies urinaires.

Dix jours plus tard surviennent une embolie pulmonaire et un arrêt cardiaque. Les efforts de réanimation sont temporairement efficaces, mais son état général se détériore, et il meurt quelques jours plus tard.

Résultats de l'autopsie

L'autopsie générale montre un infarctus récent du myocarde et une embolie pulmonaire massive.

L'examen macroscopique du système nerveux révèle un léger épaississement leptoméningé au-dessus de la convexité cérébrale, une légère atrophie du cortex frontal, et la trace du récent sondage chirurgical se terminant dans le thalamus droit dans une zone ramollie jaunâtre de 4 x 6 mm au niveau du corps genouillé externe. Il y a un léger amincissement du cortex du lobe frontal.

Une coloration gris brun prédomine dans les deux putamens atrophiés.

Le locus niger est pâle. Il y a une légère dilatation symétrique de l'ensemble des ventricules.

A l'examen microscopique la trace du sondage chirurgical présente un oedème avec de la nécrose, un certain nombre de macrophages et une réaction gliale. Il y a des altérations similaires dans et autour des lésions thalamiques qui sont localisées dans le noyau ventro-latéral.

On trouve un nombre diminué de fibres myélinisées dans le putamen qui montre une diminution importante des petits neurones avec seulement quelques grands neurones restants. Le putamen est aussi le siège d'une fibrose gliale marquée et d'une augmentation de la population des cellules gliales. En conséquence, la texture est celle d'un filet lâche avec de rares amas de petits macrophages entourant un vaisseau ; il y a aussi une petite zone bourrée de monocytes. Un pigment similaire à celui du premier cas est vu sur l'ensemble du putamen et dans le noyau caudé. Ce dernier est marqué par une gliose modérée et une légère perte neuronale, mais le tissu a encore sa texture compacte normale.

Le pallidum est normal en dehors d'une légère gliose.

Dans le locus niger il y a une dépopulation neuronale bilatérale avec une perte de pigment, une réaction gliale et du pigment extraneuronal.

OBSERVATION N° 3

C'est une femme de 57 ans, présentant progressivement une rigidité de la jambe et du bras droits, un tremblement du bras droit, une akinésie généralisée, une voix affaiblie, et une tendance à tomber sur le côté ou en avant, environ 5 ans avant de mourir.

Les symptômes progressent lentement restant en gros localisés aux extrémités droites, mais avec quelques symptômes similaires du côté gauche durant les 4 années suivantes.

Elle présente progressivement des retropulsions et aussi une tendance à être figée durant la marche. L'Artane a peu d'effets. Un examen psychologique 4 ans après le début de l'affection révèle une dépression névrotique évidente de longue durée (avant le début des symptômes extrapyramidaux).

Dans les antécédents, on note un syndrome choréique à l'âge de 7 ans durant plusieurs semaines et une allergie à l'acide acétyl-salicylique.

Un an avant la mort, une thalamotomie du côté gauche est réalisée avec d'excellents résultats initiaux. Durant 1 mois après l'opération il n'y a aucun trouble du fonctionnement de la jambe droite et l'écriture (à la main droite) est presque parfaite sans aucune trace de tremblement. Peu de temps après cependant se développe au niveau du membre inférieur droit une tendance à "accrocher le sol" durant la marche, et l'écriture est détériorée. De plus, une rigidité de la jambe et du bras gauche devient plus évidente.

L'examen neurologique 6 mois après l'intervention révèle une akinésie généralisée, une démarche trainante, une diminution de la coordination des mouvements, une attitude en flexion, une voix indistincte monotone affaiblie, un faciès figé, un fin tremblement de la langue, une adiadococinésie généralisée (plus marquée à gauche qu'à droite), un léger et fin tremblement de repos et intentionnel au niveau des doigts, avec micrographie, une légère rigidité avec le signe de la roue dentée du membre supérieur gauche, et une rigidité sévère du membre inférieur gauche. Le tonus des membres du côté droit est considéré comme normal.

Les réflexes tendineux et les cutanés plantaires sont normaux.

L'impression du neurologue qui a fait l'examen est qu'il n'y a pas d'affection du système nerveux autre que la maladie de parkinson, qui soit évidente.

Bien avant que la rigidité de la jambe et du bras droits soit abolie et que le tremblement du bras droit soit rendu négligeable (par thalamotomie du côté gauche), il y a une progression suffisante de la rigidité du bras gauche pour envisager une thalamotomie à droite.

L'examen psychologique à ce moment là (6 mois après la thalamotomie gauche) indique qu'elle a une très faible perception de son problème. La

thalamotomie droite est réalisée avec une suppression complète du tremblement et de la rigidité du côté gauche. A la suite de l'intervention cependant elle présente de façon marquée une apathie, une akinésie et une paralysie pseudo-bulbaire nécessitant une sonde pour la nourrir. Ces derniers symptômes s'améliorent nettement avec l'administration de Dexaméthasone (Décadron). Au cours du mois suivant elle montre une amélioration de sa lucidité, de son comportement, de la marche. Mais elle décède alors brusquement 2 mois après l'intervention.

Examen post-mortem

On découvre à l'autopsie générale une thrombose de la veine fémorale droite, une embolie pulmonaire, une atélectasie du lobe inférieur du poumon gauche, un emphysème pulmonaire en foyers, un foie cirrhotique (stéatose), une congestion viscérale.

L'examen macroscopique du système nerveux révèle les points d'entrée du sondage chirurgical, les traces du sondage et leur terminaison dans les lésions thalamiques de chaque côté. A droite, elle consiste en une lésion circulaire de 3 mm dans le noyau ventro-latéral du thalamus au niveau des corps mamillaires, avec une dépression centrale et une zone granuleuse jaune de 3 mm d'épaisseur qui l'entoure. A gauche, une lésion similaire mais plus petite est trouvée au même endroit.

Le locus niger (à gauche plus qu'à droite) et le locus coeruleus sont pâles (bilatéralement).

Le putamen est atrophié avec une coloration grise des 2 côtés.

Microscopiquement, la trace du sondage à gauche contient des débris éosinophyles informes, un certain nombre de macrophages entourés d'une gliose prononcée. La lésion thalamique gauche est localisée dans la portion latérale extrême du noyau ventro-latéral et comprend une partie du noyau réticulaire thalamique adjacent et de la capsule interne. Cette lésion est pauvre en cellules et contient de fines fibrilles, des débris éosinophiles et autour quelques cellules dispersées ressemblant à des lymphocytes. Il n'y a pas de fibrose, de gliose significatives ni de macrophages actifs, à part une étroite zone pauvre en cellules adjacente à la lésion ; le thalamus apparaît normal.

A droite, la trace du sondage est marquée par des débris éosinophiles et de nombreux macrophages, dont certains contiennent de l'hemosidé-rine. La lésion thalamique est à l'extrémité de l'aire 2 de Forel dans la partie la plus ventrale et latérale du noyau ventro-latéral, juste au-dessus et en dehors du corps de Luys au niveau du corps mamillaire. Elle consiste en une plaque de déperdition avec des fibrilles et des granulations éosinophiles. Elle est très pauvre en cellules, ne contient presque pas de macrophages et la réaction gliale périphérique est minime.

Les neurones du corps de Luys adjacent sont légèrement atrophiés.

Le locus coeruleus est légèrement dépigmenté.

Le locus niger est modérément dépeuplé de ses neurones, dépigmenté et gliosé. Aucun corps de Lewy typique n'est vu mais un neurone du locus niger contient une inclusion cytoplasmique eosinophile, informe, pâle de type indéterminé.

Les altérations les plus marquées sont celles du putamen qui est des deux côtés pauvre en grands neurones et très gliosé. Une pigmentation brunâtre prédomine dans le putamen.

Le noyau caudé est normal.

Le pallidum contient quelques cellules gliales type 2 d'Alzheimer mais est par ailleurs normal.

OBSERVATION N° 4

Il s'agit d'une femme de 63 ans qui présente progressivement une rigidité et un tremblement du membre supérieur droit approximativement 4 ans 1/2 avant de mourir.

Par la suite, ces symptômes s'étendent et atteignent les 4 extrémités mais restent prédominants à droite.

On ne note pas d'affection particulière dans les antécédents.

L'examen neurologique 3 ans après le début de sa maladie, montre une voix monotone, un faciès figé, une rigidité généralisée (plus marquée à droite qu'à gauche), un tremblement (de repos et intentionnel) dans les 2 membres supérieurs et le membre inférieur droit avec le signe de la roue dentée, une akinésie, une démarche trainante, une difficulté à amorcer les mouvements, et une incapacité à écrire. Il n'y a pas de signes pyramidaux ni anomalie mentale. L'impression clinique est celle d'une maladie de Parkinson avec une atteinte plus marquée à droite qu'à gauche. Il n'y a aucun résultat significatif au traitement à la Cycrimine (pagitane) l'Equanil et la vitamine B 12 par voie parentérale. Une thalamotomie réalisée du côté gauche à ce moment là (3 ans après le début de la maladie) abolit le tremblement et la rigidité du côté droit. Les fins mouvements des doigts, l'équilibre et la marche sont aussi beaucoup améliorés. La puissance et le rythme de la voix s'améliorent mais la malade remarque qu'elle doit davantage chercher ses mots.

16 mois plus tard, un nouvel examen révèle que le tremblement et la rigidité du côté droit ont repris une intensité presque égale à celle précédant l'intervention. Il y a aussi une aggravation de la rigidité et du tremblement du côté gauche plus importants qu'à droite. Les mouvements des doigts sont presque absents à gauche et l'akinésie, les difficultés d'équilibration, sont marquées. La marche est très lente et trainante. La voix est très faible et chuchotée indistincte. Une assistance est indispensable pour les activités

quotidiennes de routine. En outre, l'examen des déformations articulaires des mains conduit à ajouter le diagnostic de rhumatisme articulaire.

Une thalamotomie du côté droit réalisée à ce moment entraîne un résultat initial excellent quant aux symptômes du côté gauche. Quelques jours plus tard, cependant, elle commence à présenter une hémiparésie croissante à gauche. Un nouvel examen ne révèle aucune hémorragie ni aucune autre anomalie. Une amélioration progressive de son état survient au cours du mois suivant, avec l'aide de la kinésithérapie, mais 3 mois plus tard elle présente une bronchopneumonie et décède.

Examen post-mortem

L'autopsie générale montre une bronchopneumonie aiguë bilatérale, une athérosclérose généralisée et un ulcère duodénal aigu.

L'examen neuropathologique macroscopique montre une légère atrophie du cortex frontal et les traces du sondage chirurgical (sans évidente hémorragie excessive) se terminant dans les lésions thalamiques.

Du côté droit la lésion thalamique a 5 mm de diamètre au niveau du noyau rouge. Elle a une cavité centrale et une marque jaunâtre. La lésion thalamique gauche a 3 mm de diamètre elle est blanc grisâtre et légèrement déprimée en son centre.

Le putamen est atrophique et d'aspect gris sombre. Le locus niger est bilatéralement pâle.

Microscopiquement, la lésion chirurgicale à droite montre une zone centrale de nécrose avec autour une activité macrophagique modérée et une gliose dense. Il y a quelques macrophages contenant de l'hemosidérine dans la partie caudale du noyau ventro-latéral et la partie rostrale du noyau ventral postérieur du thalamus au niveau des noyaux sous-thalamiques, la lésion cryogénique a une forme grossièrement triangulaire. Son abord latéral est à quelques mm en-dedans de la capsule interne. Ventralement, la lésion borde la fasciculée thalamique. La lésion consiste en un réticulum fibrillaire et granuleux sans macrophage et a une étroite zone périphérique avec une gliose, quelques cellules arrondies et de rares macrophages. La lésion thalamique gauche est presque identique dans sa localisation à celle de droite, atteignant le noyau ventro-latéral et le noyau ventro-postérieur. Elle consiste en une perte gliale réticulée au centre et une gliose périphérique dense avec quelques macrophages et quelques cellules arrondies.

Le putamen des 2 côtés montre une perte neuronale (peut-être un peu plus sévère dans les régions dorsales et latérales) et une gliose dense. Il y a de la lipofushine dans beaucoup de neurones restants. Du côté gauche, le putamen contient aussi de petites granulations pigmentées noires et brunes qui apparaissent dispersées dans le neuropile aussi bien qu'à l'intérieur des éléments gliaux. Ces granulations ne sont pas Perls positives et ne sont pas

enlevées par le traitement pour le pigment "formolique".

Le locus niger est gliosé avec une sévère dépopulation neuronale et contient des pigments extraneuronaux. Un grand nombre de neurones restants du Locus niger est pauvre en pigment. Ces altérations sont plus sévères dans la portion latérale du locus niger à droite et dans la portion médiane à gauche. Il y a quelques zones claires à l'intérieur du cytoplasme des neurones du locus niger mais on ne trouve pas de corps de Lewy.

Le locus coeruleus est presque normal dans sa population neuronale mais il y a quelques dépôts pigmentés extra-neuronaux. Une plaque sénile est trouvée dans la corne d'Ammon.

1 OBSERVATION DE GREER - 1971

C'est une femme de 77 ans qui est traitée par 12 mg de L Dopa par jour, depuis 1 an, pour une maladie de Parkinson dont elle souffre depuis 4 ans.

On ne note aucune cause prédisposante à sa maladie.

Il existe une rigidité bilatérale, une akinésie et un tremblement, caractéristiques essentielles de la maladie. Cette femme est depuis un an, confinée sur un fauteuil roulant ou grabataire. Une amélioration significative est obtenue durant les 6 premiers mois de traitement à la L Dopa au cours de laquelle elle peut se déplacer. Cependant une régression succède et elle décède d'une pneumonie.

Examen post mortem du système nerveux central

On ne trouve pas de grosse lésion.

A l'examen microscopique, on note une perte marquée de neurones avec une gliose étendue dans le putamen et une légère gliose dans le segment externe du pallidum.

Les neurones du cortex cérébral et du thalamus contiennent une grande quantité de lipofusine.

Il existe une perte marquée de neurones avec une réaction gliale et une phagocytose de mélanine dans le locus niger.

On ne trouve aucun corps de Lewy.

OBSERVATION N° 1

Il s'agit d'un homme de 54 ans, examiné en neurologie pour la première fois en 1962, parce qu'il se plaignait de raideur et de faiblesse de ses membres droits. Sa voix est lente et monotone. Il se tient courbé et il marche à petits pas. Les mouvements des bras associés sont très réduits. Il a une hypertonie musculaire aux extrémités et un signe de la roue dentée dans l'extrémité supérieure droite. Un important tremblement atteint la main droite seule. Les réflexes ostéotendineux sont vifs à droite. On fait le diagnostic de maladie de Parkinson.

En 1958, il a une thoracotomie pour un neurofibrome avec guérison complète.

Une radio thoracique en 1962 montre une réapparition du néoplasme et une nouvelle exploration médiastinale est exécutée.

Il est réadmis en 1963. Un examen neurologique répété indique une rapide progression de ses troubles extrapyramidaux. En plus du tremblement, de la rigidité et de l'akinésie, il a maintenant une hyper-réflexie diffuse des chevilles avec trépidation épileptoïde et un signe de Babinski à gauche. Une infection ascendante des voies urinaires conduit à une admission finale en 1964. Il devient grabataire et décède d'une pyélonéphrite aiguë et d'une bronchopneumonie.

Examen post-mortem

L'autopsie générale montre une pyélonéphrite aiguë, une bronchopneumonie, des adhérences pleurales secondaires à la thoracotomie et une fibrose myocardique.

Examen neurologique macroscopique

Le cerveau pèse 1,450 kg et paraît normal extérieurement. Sur les coupes vertico-frontales, le putamen est sévèrement atrophié bilatéralement et a une coloration verdâtre. Le pôle antérieur et l'extrémité postérieure de ces noyaux sont épargnés.

Le noyau caudé ne montre pas de grosses altérations. Le locus niger et le locus coeruleus sont sévèrement dépigmentés.

Examen microscopique du système nerveux central

Les anomalies les plus frappantes sont trouvées dans le putamen et le Locus niger. Très peu de neurones persistent dans le putamen. Les cellules nerveuses survivantes sont les grosses cellules et, sur la totalité du noyau, il y a une gliose astrocytaire dense. Tous les astrocytes et les neurones survivants contiennent une fine granulation pigmentée brun foncé dans leur cytoplasme.

A un plus fort grossissement, les granulations paraissent cristallines, elles ne sont pas autofluorescentes. En plus des innombrables petites granulations qui ont un diamètre approximatif de 0,5 à 1,5 micron, de rares grosses masses de pigment sombre sont localisées à l'intérieur des espaces périvasculaires mesurant jusqu'à 20 microns dans leur plus grande dimension. Ces gros pigments ne sont ni biréfringents ni autofluorescents.

Le noyau caudé est beaucoup moins affecté. Seule la partie latérale du noyau caudé présente une perte neuronale et une gliose, comme celle du putamen décrite ci-dessus.

Les fibres myélinisées à l'intérieur du putamen sont plus pâles que la normale.

Une perte neuronale modérée et une gliose éparses affectent le segment externe du pallidum. Les neurones et l'astroglie du pallidum ne contiennent pas de pigment similaire à celui décrit dans le putamen. Il y a une démyélinisation des faisceaux de fibres pallidales.

La capsule externe et la capsule extrême présentent un nombre anormal d'astrocytes fibrillaires.

Dans le Locus niger, la pars compacta est presque dépourvue de neurones pigmentés, mais une perte neuronale existe aussi dans la pars lateralis. Le pigment extraneuronale est abondant dans la pars lateralis. La pars reticularis est intacte. Aucun corps de Lewy n'est vu. Le locus niger est hypercellulaire à cause de la gliose.

Le locus coeruleus montre quelques pertes neuronales, des pigments extraneuronaux et de la gliose. Des lésions similaires existent dans le noyau dorsal moteur du vague. Il y a des plaques de perte neuronale dans la couche des cellules de Purkinje et dans le noyau dentelé du cervelet. Dans les zones de cellules nerveuses mortes, les cellules gliales sont plus abondantes.

Le noyau centromédian du thalamus est gliosé et sa population neuronale a diminué.

Aucune anomalie n'est trouvée dans le cortex cérébral, la substance blanche sous jacente, le noyau tectal du mésencéphale, l'olive bulbair et la moelle épinière.

2 OBSERVATIONS D'IZUMI - 1971

OBSERVATION N° 1

Il s'agit d'un homme de 53 ans, présentant un syndrome parkinsonien qui l'a rendu sévèrement infirme. La maladie a commencé il y a 2 ans. Cliniquement, il montre une akinésie et une rigidité marquées. Il n'y a pas de tremblement. Les réflexes tendineux sont normaux, mais le réflexe cutané plantaire est en extension bilatérale. De la L Dopa est donnée pendant 11 mois à des doses quotidiennes allant jusqu'à 6g, sans aucun résultat. Il décède subitement chez lui.

A l'autopsie, le cerveau pèse 1,180 kg.

L'examen macroscopique montre une légère atrophie.

A l'examen microscopique, le locus niger présente de nettes lésions, en particulier une disparition presque totale de cellules à pigmentations mélanique.

Dans le putamen, on note aussi une disparition bilatérale des cellules nerveuses accompagnées d'une réaction gliale.

Dans le pallidum et la zone sous thalamique, on trouve des granulations pigmentées brunâtres.

Il y a une légère dégénérescence des cellules de Purkinje et de la substance blanche du cervelet. De plus, les faisceaux cortico-spinaux du bulbe rachidien sont pâles dans les coupes à coloration myélinique.

Le diagnostic est celui d'une atrophie nigrostriatale.

OBSERVATION N° 2

Il s'agit d'une femme de 56 ans, présentant un syndrome parkinsonien avec une sévère infirmité. Comme l'autre patient, elle montre une akinésie et une rigidité prononcée, mais pas de tremblement. Les réflexes tendineux sont très vifs et le réflexe cutané plantaire est en extension équivoque à gauche. On lui donne jusqu'à 6g de L Dopa par jour, sans effet, jusqu'à ce qu'elle décède d'une pneumonie.

Le diagnostic est celui d'une dégénérescence nigro-striatale et une atrophie olivo-ponto-cérébelleuse.

L'échec thérapeutique avec la L Dopa, dans ce syndrome parkinsonien, a suscité beaucoup d'hypothèses.

3 CAS DE FAHN GREENBERG - 1972

Il s'agit de 3 cas dont le diagnostic avant le décès était celui de maladie de Parkinson et tous furent traités par la L Dopa.

Les découvertes anatomo-pathologiques sont caractérisées par une dépigmentation et une déperdition neuronale dans le Locus niger, liées à une sévère perte de neurones, une réaction gliale et une coloration brunâtre du putamen.

Le début de l'affection se situe entre 51 et 53 ans. La durée de la maladie est de 3 à 5 ans. L'état mental est normal chez les 3 patients et tous ont des difficultés majeures avec akinésie, rigidité et instabilité posturale. Les tremblements sont présents chez d'eux d'entre eux. Tous les trois ont une vessie neurologique. Deux patients ont une ataxie cérébelleuse de leurs membres à la marche. Deux ont une atrophie olivo-ponto-cérébelleuse en plus de la dégénérescence nigro striatale.

Il existe une paralysie des cordes vocales chez 2 patients, mais chez l'un elle est considérée comme secondaire à une thyroïdectomie. L'un des patients est grabataire avec une maladie très avancée pour obtenir une amélioration avec la L Dopa ; les deux autres ont une amélioration significative de leur infirmité parkinsonienne.

Ces résultats ont une implication concernant le site d'action de la L Dopa.

3 OBSERVATIONS DE RAJPUT KAZI - 1972OBSERVATION N° 1

Il s'agit d'une femme de 60 ans qui remarque la survenue d'une raideur de sa jambe droite en 1965. Peu après, succède une raideur de sa main droite. Son écriture devient lente et petite. Parfois sa jambe droite traîne quand elle est fatiguée.

L'examen un an plus tard montre un faciès inexpressif avec un rare clignement des yeux, un ralentissement des mouvements rapides de la langue et une réduction du rythme des mouvements alternatifs rapides des doigts et du pied du côté droit. Le tonus est légèrement augmenté à toutes les extrémités mais davantage à droite qu'à gauche. Les réflexes tendineux sont normaux. On lui donne 2mg de Benznexol 2 fois par jour.

Son incapacité progresse et l'on note une labilité émotionnelle. Elle pleure spontanément ou à la suite d'une minime provocation. Un an plus tard, elle a une rigidité plus marquée du côté droit et une certaine rigidité à gauche. Elle présente un ralentissement généralisé de ses mouvements mais aucun tremblement n'est remarqué. L'état mental est normal. Durant les 7 mois suivants, son état se détériore encore plus, surtout en ce qui concerne la voix et la rapidité de l'activité motrice.

En juin 1967, on note qu'elle a une légère altération de l'élévation conjuguée du regard, une akinésie généralisée avec rigidité. Elle présente progressivement une attitude en flexion généralisée et une démarche festinante. Elle peut cependant encore prendre soin d'elle-même et est capable de vivre seule. Son état mental continue d'être normal.

En juillet 1968, elle a un accident de voiture et décède de ses blessures.

Résultats de l'autopsie

Le cerveau pèse 1,23 kg. Le cortex et la substance blanche sous corticale sont normaux. Il y a une nette atrophie symétrique du putamen avec des 2 côtés une coloration gris jaunâtre des tissus.

Le locus niger est quelque peu plus clair que la couleur normale gris brunâtre.

Microscopiquement, il y a une perte marquée de petites et de grandes cellules nerveuses du putamen. Cette perte est associée à une prolifération astrocytaire, surtout de variété protoplasmique contenant des corps cytoplasmiques stellaires et des vésicules nucléaires. Le cytoplasme contient de nombreuses granulations fines de pigments brunâtres. Il y a aussi une fibrose de cellules microgliales. Cette altération de sclérose s'étend dans la portion adjacente du pallidum.

Aucune anomalie n'est vue dans les noyaux sous-thalamiques.

Dans le Locus niger, on trouve une réduction marquée de cellules nerveuses et une gliose dans les groupes cellulaires ventro-médians de la pars compacta, alors que dans les groupes dorso-latéraux et médians la perte cellulaire est moins marquée. Il y a une réduction modérée de cellules nerveuses contenant de la mélanine et des groupes de macrophages chargés de mélanine dans le locus coeruleus et dans le noyau dorsal du vague.

L'autopsie générale montre de multiples fractures et des lésions internes dont une rupture de l'aorte survenue dans l'accident de voiture.

OBSERVATION N° 2

Il s'agit d'une femme de 56 ans qui éprouve d'abord de la difficulté à parler (1963). Elle sent que ses mots ne sont pas clairs et que sa langue est trop grosse pour sa bouche. Elle a aussi une hypersalivation. Son écriture devient plus petite et saccadée.

Un examen 18 mois plus tard révèle une attitude générale en flexion, une rigidité modérée généralisée et une akinésie. Sa voix est faible et elle a des difficultés pour prononcer les mots correctement. Elle est traitée avec du Benzhexol, 2mg 3 fois par jour.

Son état s'aggrave progressivement. L'altération de la parole s'aggrave plus rapidement que les autres troubles. En janvier 1966, en plus des difficultés marquées à parler, elle présente des troubles de la salivation. Son akinésie et sa rigidité sont à ce moment là plus prononcées. Des anticholinergiques sont ajoutés au traitement, mais sans donner de résultat.

Au cours de 1968, elle est incapable de se déplacer de façon autonome.

En septembre 1970, elle est admise au CHU. Elle présente une rigidité et une akinésie sévère mais aucun tremblement. Sa voix est très faible. Il y a des difficultés marquées dans la phonation et l'articulation de telle façon que sa parole est presque inaudible. Elle ne peut pas s'alimenter elle-même et s'étouffe fréquemment avec les solides de même qu'avec les liquides. Il n'y a pas d'altération de ses facultés mentales. Il est nécessaire de lui poser une sonde à demeure parce qu'elle est incapable d'aller au W.C toute seule et est parfois incapable d'appeler à temps.

La malade est d'abord traitée par 250mg de L Dopa 3 fois par jour. La posologie est progressivement augmentée jusqu'à 1g 5 fois/jour. Elle commence une pneumonie traitée avec différents antibiotiques mais il n'y a aucune amélioration. Le traitement à la L Dopa est continué jusqu'au 13 décembre 1970. Il est conclu que son syndrome parkinsonien ne s'est pas amélioré en 9 semaines de traitement à la L Dopa. Son état se détériore et elle décède le 25 décembre 1970.

Résultat de l'autopsie

Le cerveau pèse 1,150 Kg à l'état frais. Il est normal, vu de

l'extérieur. Les artères cérébrales sont exemptes de gros athérome. Sur les coupes des hémisphères cérébraux, on trouve une atrophie avancée et un ramollissement spongieux symétrique du putamen.

Le noyau caudé est de même atrophié, mais à un moindre degré, et le pallidum est épargné.

Il y a une dépigmentation marquée du Locus niger.

Les autres structures du cerveau sont normales.

Du point de vue histologique, il y a dans le putamen une fibrose gliale dense et une quantité accrue d'astrocytes hypertrophiés, dans certaines zones des trabéculations gliales avec la formation d'espace lacunaire mais il n'y a pas de phagocytose. Les cellules nerveuses sont réduites en nombre de façon marquée. D'abondantes fines granulations pigmentées brun jaunâtre sont dispersées dans l'ensemble du tissu et la coloration myélinique révèle une pâleur marquée du putamen.

Il y a une perte moins sévère de cellules nerveuses dans le noyau caudé et la prolifération astrocytaire est moins intense que dans le putamen.

Aucune perte neuronale n'est visible dans les noyaux sous thalamiques.

Dans le mésencéphale, la perte de cellules nerveuses contenant de la mélanine dans le locus niger est presque complète. Il reste un peu de mélanine extraneuronale à l'intérieur du cytoplasme des macrophages dispersés. On note une gliose astrocytaire et une fibrose gliale mais aucune dégénérescence neurofibrillaire, de même qu'aucun corps de Lewy n'est vu.

Dans le locus coeruleus et dans le noyau dorsal moteur du vague, le nombre de cellules nerveuses contenant de la mélanine est réduit et il y a une nette fibrose gliale.

Il y a seulement une légère réduction du nombre de cellules nerveuses dans le noyau dentelé, dans la couche des cellules de Purkinje du cervelet et dans les olives bulbaires.

Il y a une pneumonie bilatérale à Klebsiella avec des abcès et des embolies des branches secondaires des artères pulmonaires.

OBSERVATION N° 3

C'est une femme de 64 ans qui remarque quelque difficulté dans sa jambe gauche (1964) ; cette même jambe traîne après qu'elle ait marché sur une certaine distance.

L'examen 1 an plus tard révèle un léger ralentissement des mouvements alternatifs rapides du côté gauche et une légère hypertonie du côté gauche par rapport au droit.

Son état se détériore progressivement. Au cours de 1966, son pied gauche "accroche" parfois et elle trébuche. Au cours de 1967, sa voix devient enrouée. A ce moment là elle a un visage inexpressif, une dysphonie et une

dysarthrie marquées avec une lente voie monotone et une hésitation pour prononcer et trouver ses mots. Son écriture est minuscule. Elle a une rigidité marquée du côté gauche et une trace de rigidité à droite. Elle est traitée par 2mg de Benzhexol 3 fois/j. Elle continue à décliner.

Au début de l'année 1970, elle devient grabataire et est placée dans une clinique. Bien que sa détérioration physique soit rapide, elle est mentalement normale tout le temps.

En décembre 1970, elle est admise au CHU. Elle présente une akinésie et une rigidité extrême aux 4 extrémités mais il n'y a pas de tremblement. Elle a un visage inexpressif typique et sa voix est presque inaudible.

On donne à la malade 250 mg de L Dopa 3 fois/j et la posologie est progressivement augmentée jusqu'à 1 g, 5 fois/j. Il n'y a pas d'amélioration objective discernable sur les signes parkinsoniens qu'elle montre. Elle est renvoyée à la clinique. Elle a 4 syncopes en passant de la position de décubitus à la position assise. Une hypotension orthostatique sévère est révélée et la dose de L Dopa réduite à 500 mg 5 fois/j. Elle décède d'une septicémie aiguë à staphylocoques le 12 juin 1971.

Résultats de l'autopsie

Le cerveau pèse 1,050 kg après fixation au formol. Il y a une légère atrophie corticale frontale. Sur les coupes vertico-frontales des hémisphères cérébraux, l'ensemble des ventricules est assez dilaté et ceci est surtout le résultat d'une atrophie marquée des noyaux de la base, en particulier le putamen qui montre un rétrécissement avec une coloration gris jaunâtre. Le pallidum et les zones diencéphaliques son indemnes.

Le locus niger est d'une coloration gris pâle. Le tronc cérébral et le cervelet sont normaux.

L'examen microscopique révèle une perte neuronale et une prolifération astrocytaire dans la portion néostriatale des noyaux de la base plus sévère dans le putamen que dans le noyau caudé.

Dans le noyau caudé, les astrocytes sont d'une variété fibreuse et dans le putamen il y a de nombreuses formes gliales hypertrophiques. Il y a une quantité considérable de fines granulations pigmentées brunâtres dans le cytoplasme des astrocytes et aussi libérées dans le parenchyme.

Il y a seulement une prolifération d'astrocytes, mais aucune perte neuronale dans le pallidum.

Dans le Locus niger il y a une perte modérée de cellules nerveuses contenant la mélanine et de nombreux petits groupes de macrophages chargés de pigment mélanique. On note une fibrose gliale dans cette zone.

Dans le pont il y a une réduction de cellules nerveuses dans le locus coeruleus.

Les autres structures cérébrales de même que le cervelet sont normaux.

7 OBSERVATIONS DE TAKEY - 1973

OBSERVATION N° 1

C'est une femme de 68 ans, hospitalisée avec le diagnostic de maladie de Parkinson, présentant notamment l'impossibilité de saliver, une dénutrition et une faiblesse progressive. Elle suivait un traitement antiparkinsonien dans un centre spécialisé, 3 fois par semaine depuis plus d'un an et demi (elle avait conservé une certaine activité).

A l'admission, l'examen général montre un état cachectique avec une T.A à 17/10, un pouls à 78, un rythme respiratoire à 20/mn, une température élevée. L'auscultation cardiaque révèle un léger souffle systolique de pointe. L'examen neurologique montre une rigidité avec akinésie d'un parkinson avancé. Aucun tremblement n'est noté. La voix est chuchotée, inaudible. Les réflexes tendineux sont positifs et symétriques ; il y a une atrophie de tous les muscles.

Elle est donc mise sur la liste d'attente pour le traitement à la L Dopa qui sera commencé 2 mois après l'admission et sera poursuivi 52 jours jusqu'à sa mort, sans aucune amélioration significative de son état. Un mois après son admission, elle présente une fièvre élevée et une détresse respiratoire. Une radiographie pulmonaire montre une pneumonie du côté droit. On pratique une trachéotomie et on place la patiente sous respirateur artificiel durant 10 jours environ. En dépit de tout traitement, la montée de fièvre persiste. Finalement la malade fait une hémorragie digestive avec chute de tension. Elle sombre dans le coma. A ce moment l'hémoculture révèle la présence de *Pseudomonas aeruginosa*. Elle décède à moins de 3 mois après son admission.

Résultats de l'autopsie

L'autopsie générale révèle une sévère cachexie et une septicémie évidente. Une petite cavité angiomateuse dans le foie et de multiples petites tumeurs cancéreuses dans l'iléon sont découvertes. Le poids du cerveau est de 1,200 kg. La seule découverte remarquable sur les multiples coupes des hémisphères cérébraux est une importante atrophie avec état lacunaire et une légère coloration brune sur les deux putamens.

Le pallidum est aussi diminué de volume. Les ventricules latéraux sont légèrement dilatés.

Dans le mésencéphale, le Locus niger est légèrement dépigmenté, surtout dans ses 2/3 externes.

Le cervelet, la protubérance et le bulbe rachidien ne présentent rien de significatif sur les coupes aux différents niveaux. La moelle épinière n'est pas utilisable pour l'examen.

Examen microscopique

Le cortex cérébral est entièrement normal. La substance blanche sous-jacente est bien myélinisée.

Le putamen est nettement atrophié dans ses 2/3 postérieurs. L'architecture normale est presque complètement détruite et remplacée par un réseau assez dense d'astrocytes avec une microglie diffuse. Dans les préparations à fixation myélinique, les faisceaux de fibres myélinisées du putamen sont sévèrement appauvris. Les plus affectés sont les petits neurones tandis que quelques gros neurones sont encore inaltérés dans le putamen. Il y a un taux modéré de granulations iron positive dans les zones lésées de la substance grise. De minuscules granulations de pigmentation jaunâtre sont aussi notées dans les astrocytes hypertrophiés et parfois dans les neurones restants des zones lésées. Elles ne contiennent pas de fer et sont birefringentes. Les altérations du putamen sont moins étendues dans la portion antérieure où on les voit seulement dans la partie dorso-latérale. De là les lésions s'étendent à travers la capsule interne vers la partie rostrale du noyau caudé. Le reste du noyau caudé est essentiellement normal.

Les neurones du pallidum sont intacts quoiqu'ils soient légèrement diminués en nombre, en particulier ceux du segment externe où il y a une gliose modérée. Avec la fixation myélinique, les fibres du segment externe sont fines et pâles, tandis que le segment interne paraît inaltéré. L'anse lenticulaire est également fine et pâle.

Le Thalamus et l'hypothalamus sont épargnés.

Dans le mésencéphale, le Locus niger est sévèrement dépeuplé de ses neurones pigmentés et il y a une réaction de fibrose astrocytaire concomitante. Le pigment de mélanine est répandu dans le tissu ou dans les macrophages. Il n'y a aucun corps de Lewy, ni de dégénérescence neurofibrillaire. Ces altérations du Locus niger sont prédominantes dans le 1/3 moyen de la zone compacta, cependant que la zone réticulée est à peine atteinte.

Le reste des structures dans le mésencéphale incluant les noyaux sous thalamiques et le noyau rouge, sont intacts.

Le cortex cérébelleux est entièrement indemne, excepté une légère perte de cellules de Purkinje, avec réaction astrocytaire dans la partie dorsale du vermis.

La substance blanche du cervelet est bien myélinisée et sans réaction gliale. Les 3 pédoncules cérébelleux sont normaux. La protubérance annulaire et le bulbe rachidien ne montrent aucune altération significative à différents niveaux.

OBSERVATION N° 2

C'est un homme de 59 ans, marié, admis à l'hôpital à la suite d'une chute durant son travail, qui entraîna une coupure du cuir chevelu.

Il était en bonne santé avant la recrudescence d'un ulcère qui nécessita une gastrectomie subtotale il y a 4 ans.

Plus de 6 mois avant l'admission, il présenta progressivement les symptômes suivants : parole inarticulée, mal prononcée, difficulté d'accomplir les tâches manuelles et tendance à tomber en avant durant la marche. Il consulta un médecin qui diagnostiqua une maladie de Parkinson. Durant cette même période, il présenta aussi une dyspnée d'effort, avec dyspnée paroxysmique nocturne.

L'examen d'entrée montre un homme de 59 ans, non désorienté, non confus, avec un visage amimique, qui parle lentement et a une extrême difficulté à écrire.

L'examen clinique général montre des signes de bronchite et d'asystolie. L'examen neurologique montre une rigidité des extrémités des membres supérieurs. Les réflexes tendineux sont normaux et symétriques. Il y a un signe de Babinski à gauche. On ne note ni tremblement ni ataxie. Il est traité pour sa défaillance cardiaque et sa broncho-pneumonie, mais il expire au cours de la 2ème semaine d'hospitalisation.

Résultats de l'autopsie

L'autopsie montre une cardiomégalie et une bronchopneumonie bilatérale. Le cerveau examiné immédiatement après l'autopsie pèse 1,270 kg. Son aspect extérieur est normal. Une coupe horizontale au niveau des pîles frontal et occipital montre un ramollissement suspect dans la partie postéro-latérale des 2 putamens. Le cerveau est alors fixé. Au moment du nouvel examen les altérations des putamens sont plus évidentes, avec une légère coloration brunâtre. Les stries des fibres myélinisées sont indistinctes dans cette partie du Putamen. Le reste du S.N.C paraît normal sur de multiples coupes.

Examen microscopique

Le cortex cérébral dans sa totalité ne montre aucune altération significative.

Dans le putamen, il y a une sévère déperdition de neurones et une fibrose astrocytaire avec une réaction microgliale modérée dans la zone correspondant à la coloration brunâtre (de l'examen macroscopique). Dans une coupe horizontale, les lésions du putamen sont prépondérantes dans le 1/3 postérieur. En avant, les lésions sont graduellement limitées à la portion latérale du putamen et le 1/3 antérieur du putamen est intact. Il y a des pigments contenant du fer, dispersés aussi bien dans la partie lésée que non

lésée du putamen. On note aussi de très fines granulations pigmentées ne contenant pas de fer, biréfringentes, dispersées dans le tissu, ou accumulées dans les astrocytes hypertrophiés et occasionnellement dans les neurones restants.

Le pallidum est normal, excepté une minime prolifération d'astrocytes sur son bord externe qui s'étend depuis le putamen lésé.

Les noyaux caudés sont normaux.

Le thalamus, l'hypothalamus et les noyaux sous thalamiques sont intacts.

Dans le mésencéphale, le locus niger montre une perte marquée de ses neurones pigmentés avec une gliose astrocytaire concomitante et quelque réaction microgliale dans le 1/3 moyen de la zone compacta. Une collection de mélanine extraneuronale est vue dans cette zone, en particulier autour des vaisseaux ainsi que dans les macrophages. On ne trouve ni corps de Lewy, ni dégénérescence neurofibrillaire dans les lésions du locus niger.

La zone réticulée est indemne. Le noyau rouge est normal. Le cervelet, le pont, le bulbe rachidien et les multiples niveaux de la moelle épinière, sont normaux, si ce n'est une très légère perte neuronale et une faible réaction microgliale avec une minime hyperplasie astrocytaire dans quelques groupes de noyaux paramédians du pont.

OBSERVATION N° 3

Il s'agit d'une mère de famille de 52 ans qui entre à l'hôpital en 1964 avec une symptomatologie respiratoire durant depuis 3 jours, qui débute par une respiration bruyante pour aboutir à une détresse respiratoire lors de l'admission. L'interrogatoire de la famille révèle que durant 10 ans avant l'admission la malade a présenté un trouble caractérisé par une rigidité croissante diagnostiquée maladie de Parkinson. Un an avant l'admission, elle a subi une intervention chirurgicale au niveau du crâne qui n'a produit aucune amélioration clinique. Sa maladie évolua jusqu'au moment où elle fut confinée au lit, incapable de parler.

L'examen d'entrée montre une femme déformée de façon marquée, couchée en position fœtale, sévèrement déshydratée et cachectique. Elle paraît comprendre ce qu'on lui dit mais est incapable de répondre. L'examen physique montre des ronchus pulmonaires diffus, une polypnée et une température élevée. Il y a une contracture et une rigidité de toutes les extrémités avec des réflexes tendineux très vifs. Aucun réflexe pathologique ni tremblement n'est noté. Elle est traitée par des antibiotiques mais décède le 1er jour de son hospitalisation.

Résultats de l'autopsie

L'autopsie générale révèle une septicémie à candida avec de multiples

abcès dans le myocarde, dans le foie, dans les reins et d'autres organes.

Il y a également des lésions de pneumonie aiguë.

Après 15 jours de fixation, le cerveau pèse 1,199 kg. Les hémisphères cérébraux sont symétriques et de configuration normale de même que le cervelet. Il y a une lacune de 9 x 5 x 7 cm sur le gyrus frontal gauche à 7 cm en arrière du pôle frontal. Les coupes frontales des hémisphères cérébraux révèlent une trace jaune linéaire de 1 mm de large s'étendant de la lacune du gyrus frontal gauche à travers la substance blanche du lobe frontal gauche vers la région postérieure. Elle traverse en partie la capsule interne et se termine en 2 petites zones kystiques dans la partie externe du thalamus. Les 2 noyaux lenticulaires paraissent petits, de couleur grise, avec quelques minuscules kystes dans le putamen. Ces altérations sont moins évidentes dans la partie antérieure.

La partie ventro-latérale du noyau caudé paraît ramollie et spongieuse. Il y a une légère dilatation asymétrique du ventricule latéral gauche.

Les coupes au niveau du mésencéphale montrent une pâleur bilatérale du Locus niger prédominant dans les 2/3 externes.

Le cervelet ne montre aucune altération significative.

La protubérance annulaire est normale en dehors du locus coeruleus qui est bilatéralement indistinct.

Le bulbe rachidien paraît normal de même que la moelle épinière aux différents niveaux.

Examen microscopique

Il y a des micro-abcès constitués par la plupart de polynucléaires, disséminés sur l'ensemble du cerveau et trouvés dans le cortex cérébral, le thalamus, l'hypothalamus, les corps genouillés externes, le mésencéphale, le cervelet, le pont et le bulbe rachidien. La prolifération de levure est démontrée par le PAS au sein de ces abcès. Au milieu du gyrus frontal gauche, il y a un petit défaut de tissu entouré de gliose et de fibrose cicatricielle. A ce niveau une zone linéaire kystique et de ramollissement s'étend jusqu'à la capsule interne gauche longeant le bord externe du thalamus. Il y a une démyélinisation dans la zone de ramollissement et une réaction gliale correspondante.

En plus des altérations mentionnées ci-dessus, il y a une déperdition de neurones et une gliose d'astrocytes dans les 2 putamens qui sont atrophiés de façon marquée, en particulier dans les 2/3 postérieurs où les structures normales sont totalement remplacées par une fibrose d'astrocytes hyperplasiques. Les groupes disséminés de fibres du putamen sont presque totalement dépourvus de gaine myélinique dans ces zones et deviennent de petits îlots de fibres nerveuses dans le réseau d'astrocytes. Le 1/3 antérieur du putamen

est altéré à un degré moindre et on voit les lésions dans les portions médiane et dorso-latérale, d'où elles s'étendent jusqu'à la partie dorsale du noyau caudé à travers la capsule interne. A noter que les grands neurones du Striatum sont vus occasionnellement même dans la zone la plus sévèrement lésée, bien qu'ils soient à un degré variable dégénérés.

Les lésions du noyau caudé siègent pour la plupart dans la portion antérieure et au niveau légèrement antérieur à la commissure antérieure. La moitié dorsale est altérée tandis que la partie postérieure du noyau caudé est épargnée. Dans ces lésions striatales, en particulier dans le putamen, il y a une quantité excessive de pigment contenant du fer et un nombre accru de capillaires. Une faible quantité de fines granulations ne contenant pas de fer, biréfringentes, sont retrouvées dans les astrocytes hypotrophiques et parfois dans les neurones restants.

Le pallidum est aussi diminué de taille et son segment externe est le siège de gliose. Avec les préparations myéliniques, le nombre de fibres striopallidales est diminué.

L'anse lenticulaire est ténue et pâle. Le thalamus, l'hypothalamus sont intacts.

Au niveau du mésencéphale, des pertes marquées de neurones et une gliose, bilatérales, sont notées dans le Locus niger. Ces structures sont nettement atrophiées. Les zones compacta et réticulée sont affectées et seul un petit nombre de neurones pigmentés pycnotiques persistent dans la partie dorso-latérale. Le noyau rouge et les pédoncules cérébraux sont intacts.

Le cervelet ne montre aucune altération significative, sauf dans le vermis dorsal où il y a une légère perte de cellules de Purkinje avec la prolifération correspondante d'astrocytes de Bergmann. Les pédoncules cérébelleux sont normaux, si ce n'est une pâleur équivoque du PCS en préparation myélinique.

Dans le pont, une légère déperdition neuronale et une gliose sont notées dans les noyaux du pont des zones médiane et paramédiane. Les fibres transverses du pont sont légèrement plus pâles que d'habitude avec la préparation myélinique. Le locus coeruleus est dépeuplé de neurones avec une prolifération astrocytaire concomitante.

Les multiples coupes du bulbe rachidien ne révèlent aucune altération significative si ce n'est une perte discutable de myéline dans les portions dorsales des pyramides.

La moelle épinière montre une démyélinisation dans les cordons latéraux avec gliose correspondante qui est plus évidente dans les niveaux supérieurs. Les cordons antérieurs sont aussi pâles avec la fixation myélinique mais sans gliose. La substance grise est intacte. La queue de cheval est normale.

OBSERVATION N° 4

C'est une femme japonaise de 46 ans, hospitalisée pour des difficultés à se tenir debout et miction involontaire, de fréquence croissante, durant depuis 2 mois. Sept ans avant son admission, elle présentait une faiblesse et un tremblement des extrémités inférieures. Quatre ans plus tard, elle se plaint de vertiges qui surviennent à la station debout. Ceci s'aggrave jusqu'à ce que la patiente soit admise à l'hôpital en observation, 2 ans avant l'actuelle admission. A ce moment là on note une T.A à 13/8 en position assise et à 6,6/2,8 quand elle se lève. L'examen neurologique ne montre rien à ce moment là. Elle sort après un mois de traitement pour hypotension orthostatique. Un an avant l'admission actuelle, elle présente progressivement un tremblement des mains et des pieds accompagné d'une démarche chancelante. Sa voix est chuchotée, presque inaudible.

L'examen général à l'admission montre une femme alerte qui ne présente pas de troubles aigus mais qui est incapable de marcher. La T.A est de 13/7 en position assise et de 9/7 quand elle se lève. L'examen neurologique montre une ataxie avec rigidité des 4 extrémités. La voix est chuchotée, mais la patiente paraît alerte et lucide. Elle manifeste une adiadicocinésie. Il y a un fin tremblement de repos au niveau des mains, aucun déficit de la sensibilité ni réflexe pathologique n'est noté. La ponction lombaire ne montre rien d'anormal.

Une semaine après l'admission, elle présente une fièvre attribuée cliniquement à une infection des voies urinaires. La fièvre continue avec des pics marqués et ne réagit pas aux antibiotiques. Les hémocultures sont négatives. Elle devient quadriplégique et on note un signe de Babinski bilatéral. Sa paralysie s'aggrave progressivement. Elle devient incapable de parler et il apparaît une incontinence urinaire et fécale. Finalement la malade présente une respiration striduleuse avec expectoration épaisse. Elle expire 5 mois après son admission.

Résultats de l'autopsie

Les découvertes importantes de l'autopsie sont une grave trachéo-bronchite purulente aiguë et une cystite et pyélonéphrite aiguë.

Le cerveau pèse 1,180 kg. Une coupe unique sur cerveau frais au niveau de la tige pituitaire montre une congestion modérée avec ramollissement et atrophie des 2 putamens.

Après fixation et de multiples coupes, le Locus niger apparaît légèrement dépigmenté. Il y a une atrophie diffuse du cervelet. Le pédoncule cérébelleux supérieur est réduit de volume et le 4ème ventricule apparaît légèrement dilaté. Le pont légèrement diminué de volume, surtout à sa base. Le locus coeruleus est pâle. Le bulbe rachidien est aussi atrophié. La moelle épinière est macroscopiquement normale.

Examen microscopique

Il n'y a aucune altération significative dans le cortex cérébral et dans la substance blanche.

Le putamen est nettement atrophié et il y a une sévère déperdition de neurones avec une gliose astrocytaire marquée. Les petits neurones du putamen paraissent les plus affectés, tandis que de nombreux grands neurones sont intacts dans la zone la plus sévèrement atteinte (la prolifération d'astrocytes s'associe à une fibrose mais quelques uns sont hypertrophiés avec un cytoplasme eosinophile). Il y a une quantité accrue de granulations pigmentées contenant du fer dans les lésions putaminales de même que des pigments diffus, biréfringents sans fer. Ces altérations prédominent dans les 3/4 postérieurs du putamen. Elles sont moins marquées dans la partie antérieure et dans les coupes au niveau de la commissure antérieure elles sont confinées dans la partie dorso-latérale tout près de la capsule externe. Une autre caractéristique des lésions putaminales est l'augmentation du nombre de capillaires (où l'on trouve des cellules sanguines). Ces capillaires prédominent seulement dans les zones atteintes du putamen, tandis que dans les portions épargnées une telle altération vasculaire n'est pas notée.

Le noyau caudé est généralement exempt de toute altération excepté une petite zone dans la partie dorsale limitée par la capsule interne, qui est légèrement gliosée, mais aucune perte neuronale n'est remarquée.

Le segment externe du pallidum montre une extension des lésions à partir du putamen adjacent, en particulier dans son 1/3 moyen. Cependant, les cellules nerveuses du Pallidum semblent intactes. Le segment interne est épargné si ce n'est que le nombre des fibres striopallidales est diminué. L'anse lenticulaire est ténue.

Le thalamus, les noyaux sous thalamiques, l'hypothalamus, sont normaux.

Dans le locus niger, il y a une perte marquée de neurones pigmentés et une gliose astrocytaire. Du pigment de mélanine est dispersé dans le tissu et à l'intérieur des macrophages. Le moyen 1/3 externe de la zone compacta est le siège de la plus grande atteinte alors que la zone réticulée paraît intacte.

Le noyau rouge est normal. Les pédoncules cérébraux sont bien myélinisés.

Dans le cortex cérébelleux, une élimination discrète de cellules de Purkinje avec une minime astrocytose de Bergman correspondante sont les seules altérations significatives.

La substance blanche du cervelet apparaît légèrement pâle en préparation myélinique, en particulier près des pédoncules. Cependant, aucune

réaction gliale évidente n'y est décelée. Les gaines de myéline autour du noyau dentelé sont indemnes. Le pédoncule cérébelleux supérieur est normal. Le pédoncule cérébelleux moyen est légèrement pâle à la fixation myélinique mais exempt de gliose.

Les coupes du pont montrent sa réduction de volume et une démyélinisation des faisceaux des fibres transverses du pont avec une très légère réaction gliale. Les neurones des noyaux du pont sont moins nombreux et remplacés par une importante fibrose astrocytaire. Ces altérations ont tendance à être plus sévères dans les noyaux médians et paramédians situés tout près de la base. Le tegmentum pontis est normal en dehors d'une perte modérée de cellules nerveuses, d'une dispersion de mélanine à l'extérieur des neurones dans le locus coeruleus.

Les pédoncules cérébelleux inférieurs sont pâles à la coloration myélinique.

Les coupes du bulbe rachidien montrent une pâleur modérée des fibres entourant l'olive bulbaire, associée à une très légère réaction gliale. Les pyramides sont pâles également.

Il y a une dépopulation neuronale modérée bilatérale, de l'olive bulbaire, avec une prolifération de fibrose astrocytaire.

Les noyaux arqués sont aussi atrophiques avec perte neuronale et gliose.

Les coupes, à différents niveaux, de la moelle épinière révèlent une démyélinisation des cordons latéraux. Les cordons antérieurs sont pâles également. La pâleur des faisceaux spinocérébelleux paraît la plus prononcée dans les cordons latéraux. Il y a également une dégénérescence bilatérale du faisceau olivo-spinal. Les cellules nerveuses de la substance grise de la moelle sont indemnes. La queue de cheval est normale.

OBSERVATION N° 5

Il s'agit d'un homme de 50 ans, amené à l'hôpital par sa femme qui ne pouvait plus le soigner à domicile. Il était en bonne santé quand 10 ans avant son admission il présenta progressivement des symptômes consistant en une démarche chancelante avec perte d'équilibre, des tremblements, une voix chuchotée indistincte, une diarrhée épisodique, une dysphagie et une perte du contrôle vésical.

Le seul antécédent retenu est une grippe en 1942.

L'examen général à l'entrée montre un homme de 50 ans, alité, incapable de s'asseoir ou de marcher. Il parle de façon inintelligible, sans articuler, rit souvent et de façon inappropriée. Il y a des tremblements assez amples, survenant à un rythme de 4/mn et une rigidité avec le signe de la roue dentée aux extrémités. Il y a un signe de Babinski, bilatéral, les

réflexes tendineux sont bilatéralement très vifs. La force musculaire est normale et symétrique. Une ataxie est notée, mais décrite de façon inadéquate.

Le jour suivant son admission, il présenta une fièvre marquée avec polypnée et des râles bilatéraux. Il est traité pour pneumonie mais expire le 13ème jour de son hospitalisation.

Résultats de l'autopsie

L'autopsie générale montre une sévère bronchopneumonie et un emphyème pulmonaire diffus.

L'examen du SNC après 2 semaines de fixation : cerveau pesant 1,19kg. Il n'y a aucune anomalie significative extérieurement, excepte que le pont apparaît légèrement plus petit que la normale.

Sur la coupe des hémisphères cérébraux, on note une atrophie et une coloration grise bilatérale du putamen, avec un sévère état lacunaire et une consistance molle à la palpation.

Le pallidum est bilatéralement atrophié. Il y a une dilatation symétrique modérée des ventricules latéraux.

Les coupes du mésencéphale révèlent une dépigmentation bilatérale suspecte du locus niger.

De multiples coupes des hémisphères cérébelleux montrent une atrophie diffuse de degré minime. Le bulbe rachidien de même que la moelle épinière sont normaux.

Examen microscopique

Le cortex cérébral ne montre pas d'altération significative.

Le putamen contient bilatéralement un grand nombre d'astrocytes hypertrophiques avec un cytoplasme et un processus de fibrose visibles. Les neurones du putamen sont presque totalement éliminés dans la zone la plus sévèrement atteinte, mais il demeure quelques grands neurones avec un corps cellulaire arrondi eosinophile et un noyau excentré. Les petits neurones sont difficiles à identifier parmi la prolifération gliale. Cependant dans les zones les moins sévèrement atteintes du putamen, les petits neurones sont plus lésés que les grands. Avec des préparations myéliniques, il n'y a pas le moindre faisceau de fibres myélinisées, dans les 2/3 postérieurs du putamen, qui soient indemnes d'altération sévère. De minuscules granulations pigmentées sont disposées en petits groupes dans le tissu ou dans les cellules gliales et les neurones persistants ; elles sont biréfringentes, ne contiennent pas de fer. De plus il y a une quantité excessive de pigment contenant du fer dans les lésions putaminales surtout autour des vaisseaux sanguins. La quantité de capillaires y paraît augmentée également.

Le noyau caudé est dans l'ensemble normal, mais au niveau du rostrum du corps calleux les lésions putaminales s'étendent jusqu'à la partie postérieure de la substance perforée et pour une faible part sur le bord dorso-

latéral du noyau caudé. Il y a aussi un processus d'extension dans le segment externe du pallidum où le nombre de neurones est réduit et ceux qui restent montrent différents degrés de dégénérescence. On voit aussi une astrocytose mais beaucoup plus légère que dans le putamen. Le segment interne est intact quoique diminué de volume.

Avec les préparations myéliniques la lame médullaire externe est indistincte et les fibres pallidales sont en quantité réduite. L'anse lenticulaire est ténue et pâle (il y a une légère minéralisation des artérioles dans le pallidum).

Le thalamus, les noyaux sous thalamiques et l'hypothalamus sont normaux.

Dans le mésencéphale, il y a une perte neuronale bilatérale marquée dans le locus niger, prédominante dans les portions médio et dorso-latérales. Une légère prolifération astrocytaire est notée. Il y a aussi une réaction microgliale.

Le noyau rouge et les pédoncules cérébraux sont intacts.

Dans le vermis du cervelet, il y a une perte marquée de cellules de Purkinje avec l'astrocytose de Bergmann correspondante. La couche granuleuse est légèrement raréfiée tandis que la couche moléculaire montre une légère augmentation de la microglie.

La substance blanche est démyélinisée avec une fibrose astrocytaire.

Dans les hémisphères cérébelleux, des altérations similaires sont notées, mais moins sévères que dans le vermis. Il y a une démyélinisation avec une gliose concomitante. Les zones autour du noyau dentelé sont relativement épargnées. Aucune perte neuronale n'est décelée dans les noyaux cérébelleux, mais les neurones du noyau dentelé contiennent une grande quantité de pigment de lipofushine. Les préparations myéliniques des pédoncules cérébelleux montrent une pâleur marquée du P.C.M. et du P.C.I. alors que le P.C.S est bien myélinisé. Il y a une astrocytose associée à la démyélinisation.

Il y a une perte neuronale et une gliose astrocytaire diffuse dans les noyaux du pont, en particulier ceux du groupe paramédian. Beaucoup de neurones restants sont pycnotiques ou mal définis. Avec les préparations myéliniques, les fibres transverses du pont sont démyélinisées et réduites de volume tandis que les faisceaux descendants sont presque intacts. Le tegmentum pontis est normal.

Les multiples coupes de bulbe rachidien révèlent une perte cellulaire et une gliose marquées dans l'olive bulbaire. Les neurones restants sont en voie de dégénérescence à divers degrés. Le noyau arqué est aussi atteint. Les faisceaux spinocérébelleux sont légèrement pâles de même que les pyramides.

Le moelle épinière à de multiples niveaux montre une dégénérescence des cordons antérieurs et latéraux, en particulier les faisceaux spino-cérébelleux. La queue de cheval est normale.

OBSERVATION N° 6

Il s'agit d'une femme de 54 ans, hospitalisée pour une bronchopneumonie. Depuis 5 ans, elle souffre d'une maladie nerveuse progressive, caractérisée par une difficulté croissante à parler et à marcher avec de fréquentes chutes. Depuis les 17 derniers mois elle est confinée dans une chaise où elle souffre d'une incontinence urinaire et fécale et où elle est finalement incapable de se déplacer.

La malade a eu une hystérectomie à la suite d'une hémorragie utérine, 9 ans avant son admission.

L'examen neurologique montre une malade au faciès figé, confinée au lit et qui répond aux ordres en ouvrant et en fermant les yeux, étant incapable de parler. Elle présente une rigidité avec le signe de la roue dentée de toutes les extrémités, avec de sévères contractures, signe de Babinski bilatéral. Il y a un tremblement de la langue et un nystagmus horizontal bilatéral. On diagnostique cliniquement une maladie de Parkinson, une bronchopneumonie et une infection des voies urinaires.

Un E.E.G. montre un tracé normal et le LCR est normal. Divers antibiotiques sont utilisés sans succès, pour contrôler l'infection respiratoire et urinaire. La malade décède dans les 2 mois suivant l'hospitalisation.

Résultats de l'autopsie

L'autopsie générale montre une embolie pulmonaire massive, une bronchopneumonie et une pyélonéphrite chronique.

Le cerveau est examiné après 2 semaines de fixation au formol. Il pèse 1,290 kg. Les hémisphères cérébraux sont symétriques et de configuration normale. Les vaisseaux de la base du cerveau sont exempts de lésions athéromateuses. Le cervelet est de taille normale. La partie basale du pont est légèrement diminuée de volume.

Les multiples coupes du cerveau révèlent une atrophie bilatérale avec une coloration grise et un ramollissement du putamen.

Le pallidum est aussi diminué de volume. Ces altérations sont moins évidentes dans la partie antérieure et sur la coupe du rostrum du corps calleux. Elles sont seulement minimales sur les portions supéro-latérales du putamen. Les ventricules latéraux sont légèrement dilatés.

Les coupes du mésencéphale montrent une pâleur bilatérale du locus niger.

Le pont est modérément diminué de volume et le 4^{ème} ventricule légèrement dilaté. Le péduncule cérébelleux moyen est aminci.

Le locus coeruleus est indistinct bilatéralement. Le cervelet et le bulbe rachidien de même que la moelle épinière sont normaux sur les différentes coupes.

Examen microscopique

Il n'y a pas d'altération significative dans le cortex cérébral.

Il y a une atrophie sévère du putamen, avec une prolifération marquée de fibrose astrocytaire. Les 2/3 postérieurs sont les plus atteints. Dans une coupe au niveau des corps mamillaires, le putamen est totalement dépourvu de son architecture cellulaire normale, il ne présente pas de cellules nerveuses ou de faisceaux de fibres myélinisées. Il y a une importante fibrose astrocytaire contenant un réseau fibreux assez dense et une réaction microgliale dispersée. Des granulations pigmentées contenant du fer, sont nombreuses dans ces lésions de même que de fins pigments biréfringents dans le tissu et à l'intérieur des cellules gliales ou parfois dans les cellules nerveuses dégénératives. Ces altérations du putamen sont le plus prononcées dans la portion dorso-latérale alors que l'extrémité antérieure du putamen est intacte. Il y a une densité accrue de capillaires dans ces zones lésées du putamen.

Le noyau caudé est atteint de manière similaire, mais beaucoup moins sévèrement que le putamen. Les lésions du noyau caudé sont vues seulement dans la partie dorso-latérale tout près de la capsule interne.

Le pallidum présente aussi une atrophie modérée surtout dans son segment externe où il y a une légère prolifération de fibrose astrocytaire et une démyélinisation de la lame médullaire externe. Cependant, le nombre de neurones du pallidum paraît normal et seule une minime altération dégénérative est remarquée dans ceux du segment externe. La quantité de fibres striopallidales est nettement diminuée ce qui explique l'atrophie du pallidum. L'anse lenticulaire est fine et pâle et au niveau des plus sévères lésions putaminales, elle est totalement démyélinisée.

Le thalamus, les noyaux sous thalamiques et l'hypothalamus sont tous intacts.

Dans le mésencéphale, il y a une sévère dégénérescence bilatérale du locus niger. La portion médio-latérale de la zona compacta est presque totalement dépourvue de neurones pigmentés et il y a une fibrose gliale marquée. De la mélanine est dispersée dans le tissu et dans les macrophages. La zone réticulée est moins atteinte : il y a une très légère perte neuronale et une gliose minime. Au cun corps de Lewy, aucune dégénérescence neurofibrillaire ne sont détectés dans les différentes coupes du locus niger.

Le cortex cérébelleux présente des plaques de déperdition de cellules de Purkinje avec une astrocytose de Bergmann correspondante. Le vermis est le plus sévèrement atteint. La couche granuleuse y est légèrement raréfiée.

La substance blanche cérébelleuse est nettement démyélinisée avec une prolifération astrocytaire concomitante d'un bout à l'autre des hémisphères excepté autour du noyau dentelé. Ces lésions sont en continuité avec le pédoncule cérébelleux moyen qui est atteint de façon similaire.

Les différentes coupes du pont révèlent une sévère perte neuronale et une gliose des noyaux du pont et une démyélinisation marquée des fibres transverses du pont. Le tegumentum pontis paraît normal si ce n'est que le locus coeruleus montre une perte neuronale modérée et du pigment mélanique extraneuronal.

Le bulbe rachidien montre une légère pâleur des faisceaux olivo-cérébelleux et de la zone entourant les olives bulbaires avec la coloration myélinique. Les pyramides sont aussi un peu pâles. Dans l'olive bulbaire, il y a une sévère déperdition de neurones et une fibrose astrocytaire diffuse.

Les noyaux arqués sont très petits avec une perte neuronale et une gliose.

Les coupes de la moelle épinière aux différents niveaux montrent une démyélinisation des cordons latéraux et à un moindre degré des cordons antérieurs. Les faisceaux spinocérébelleux sont plus pâles que le reste et le faisceau olivospinal est aussi démyélinisé. Ceci est le plus évident dans les coupes supérieures de la moelle cervicale, cependant aucune réaction gliale n'est trouvée dans ces faisceaux lésés. La substance grise de la moelle est intacte.

OBSERVATION N° 7

C'est une femme de 66 ans hospitalisée à la suite d'une chute ayant entraîné une fracture de la 2ème vertèbre lombaire.

Sept ans plus tôt on a diagnostiqué chez cette femme une maladie de Parkinson. Sa condition s'est alors progressivement détériorée et 2 ans avant son admission, elle était incapable de marcher sans assistance. Elle a une tante maternelle qui a eu une maladie de Parkinson.

L'examen général montre une patiente alerte avec une rigidité de toutes les extrémités accompagnée du signe de la roue dentée, un tremblement, un visage amimique figé. Une radiographie pulmonaire montre une infiltration du lobe supérieur droit. Les tests cutanés à la tuberculine sont négatifs.

Elle est traitée à l'Artane mais celui-ci est interrompu 2 jours plus tard en raison d'une rétention urinaire. Elle présente une éruption, et on lui donne de la Prednisone. L'Artane est à nouveau administré et la Prednisone est à nouveau prescrite.

Quelques semaines plus tard, elle présente un délire paranoïde, de la fièvre et une infiltration du lobe inférieur gauche. Elle devient plus rigide, plus faible et confuse et expire après 6 mois d'hospitalisation.

Résultats de l'autopsie

L'autopsie générale montre une pneumonie par inhalation et une fracture tassement de la 2ème vertèbre lombaire.

Le poids du cerveau est de 1,2 kg. La configuration externe est normale. Les vaisseaux de la base ne montrent aucune lésion athéroscléreuse significative. Les coupes frontales des hémisphères cérébraux montrent une coloration gris brun et un état lacunaire bilatéral du putamen. Une légère pâleur du locus niger est notée. Le cervelet est normal.

Examen microscopique

Le cortex cérébral et la substance blanche sont normaux.

Les neurones du putamen ont presque tous disparu et il y a une fibrose astrocytaire marquée. Il y a une densité accrue de capillaires, de granulations contenant du fer de même que des pigments biréfringents ne contenant pas de fer, sont dans tout le putamen.

Les colorations myéliniques révèlent une pâleur des fibres myélinisées à l'intérieur du putamen.

Le pallidum présente une perte neuronale et une gliose en particulier dans son segment externe.

Le noyau caudé est atteint de façon minime seulement.

Le locus niger présente une perte de neurones, une fibrose gliale et une dispersion de pigment mélanique. On ne voit aucun corps de Lewy ni dégénérescence neurofibrillaire.

Le cortex cérébelleux est indemne si ce n'est une plaque de déperdition de cellules de Purkinje avec l'astrocytose de Bergmann correspondante. La substance blanche du cervelet présente une fibrose astrocytaire modérée s'étendant jusqu'aux pédoncules cérébelleux moyens. La zone entourant le noyau dentelé n'est pas atteinte.

Les noyaux paramédians du pont montrent une fibrose gliale modérée.

L'aspect du bulbe rachidien est normal.

1 OBSERVATION DE SHARPE - 1973

En 1964, au cours d'une convalescence faisant suite à une hystérectomie, une femme de 41 ans présente un ralentissement de la marche et des mouvements, plus marqué à gauche. Deux ans après, son état continue à se détériorer avec une bradykinésie progressive, des perturbations de la marche et un minime tremblement de repos au niveau des bras. On n'a pas de notion de syncope et d'hypotension orthostatique, ni de maladie neurologique ou psychiatrique familiale.

En 1967, avant une thalamotomie droite, elle présente toutes les altérations typiques d'une maladie de Parkinson avancée avec une rigidité sévère, une akinésie et une difficulté à parler marquées. Cependant, il existe une hyperréflexie généralisée et des cutanées plantaires en extension bilatérale. A la suite de la thalamotomie, il y a une certaine amélioration de la rigidité du côté gauche et elle tombe moins souvent. Elle parvient à prendre soin d'elle-même avec beaucoup de difficultés mais ne peut assumer les tâches ménagères.

Vers la fin de l'année 1968, son état se détériore et elle parle de façon inintelligible, ne peut marcher sans aide. L'akinésie et la rigidité sont marquées. Il y a un réflexe pollico-mentonnier.

Un traitement à la L Dopa per os est institué. Après 1 mois, quand la dose de 6g par jour est atteinte, elle montre une amélioration importante en ce qui concerne la marche (elle marche seule pour la 1ère fois en 3 ans), les activités de la vie quotidienne et la parole.

Dans les 2 semaines qui suivent sa sortie de l'hôpital, alors qu'elle reçoit encore la L. Dopa, il y a une sévère détérioration de son état, il est le même qu'avant traitement à la L. Dopa. En outre, elle présente une intolérance digestive et à la requête de la famille la L. Dopa est interrompue, 2 mois après sa prescription.

Un an après, il y a une petite altération neurologique, indépendamment d'une augmentation de la dysphagie, des troubles de la parole inintelligible et des difficultés à la marche. Un essai ultérieur de L. Dopa semble justifié et elle est réhospitalisée en janvier 1970. Une pneumoencéphalographie est suivie d'un laryngospasme aigu avec une pneumonie par aspiration. Trois jours plus tard, elle a un arrêt cardiaque. Après réanimation, la patiente reste dans un profond coma, sous respirateur pendant 8 jours, jusqu'à sa mort. Un E.E.G 10 heures avant sa mort révèle un tracé plat.

Examen post-mortem :

Le cerveau seul est examiné. Une petite excavation du cortex frontal droit marque l'endroit du sondage pour la thalamotomie. Les hémisphères cérébraux sont divisés selon le plan sagittal médian à l'état frais. L'hémisphère gauche est utilisé pour l'étude biochimique ; l'hémisphère droit, le tronc cérébral et le cervelet sont fixés dans le formol à 10 %.

La lésion de la thalamotomie de 8 x 5 x 5mm est trouvée dans le noyau ventro-latéral droit du thalamus. Il y a un ramollissement et un remaniement des noyaux sous-thalamiques et de l'hypothalamus. Le putamen et le pallidum sont atrophiés mais non décolorés. Le noyau caudé est modérément atrophique. De petits foyers hémorragiques sont trouvés dans le ramollissement de l'hypocampe. Les coupes transverses du tronc cérébral révèlent une déplétion de pigment dans le Locus niger et le Locus coeruleus. Il y a une dispersion de petits foyers hémorragiques secondaires dans le tegmentum du mésencéphale du pont et de la moelle.

L'examen microscopique révèle des altérations hypoxiques dispersées dans le cortex cérébral, le striatum et le thalamus avec des éosinophiles.

Les noyaux gris centraux : le putamen est le siège d'une sévère dégénérescence dans ses 2/3 dorsaux. Il y a une perte marquée de petits neurones avec une préservation relative des grands neurones. Un réseau de gliose occupe les zones de perte neuronale. La dégénérescence est légère dans la portion antérieure du putamen alors que le 1/4 postérieur et le 1/3 inférieur ne sont pas atteints. Des amas de granulations de pigments bruns sont dispersés sur l'ensemble du putamen, à l'intérieur des macrophages des astrocytes, des neurones et souvent libres dans le tissu. Ces amas sont PAS positif et Perl's négatif. Les fibres myélinisées sont réduites dans le putamen.

La tête du noyau caudé montre une gliose modérée le long de son bord latéral, s'étendant à travers la substance grise striée jusque dans le putamen adjacent. Il y a une légère gliose à travers le corps du noyau caudé mais il n'y a pas de perte neuronale significative. La portion antérieure de la queue du noyau caudé révèle une gliose et une perte neuronale modérées.

Le Pallidum montre une légère gliose le long de son bord supérieur, mais il n'y a pas de perte neuronale définie. Les fibres nerveuses myélinisées sont très réduites.

Les noyaux sous-thalamiques sont aussi altérés. Une légère gliose périventriculaire s'étend dans le mésencéphale autour de l'aqueduc.

La lésion de la thalamotomie siège dans le noyau ventro-latéral elle contient des pigments d'hémosidérine de l'astroglie et du collagène.

Au niveau du tronc cérébral : il y a une sévère perte neuronale et une légère gliose dans la zone compacta du locus niger. Le pigment mélanique est réduit de façon marquée, et du pigment libre extracellulaire est retrouvé. Il n'existe pas de corps de Lewy dans les quelques neurones restants. Le bord latéral de la zone réticulée montre une intense gliose.

Le noyau rouge est normal mais il y a une légère gliose autour de son bord inférieur et latéral.

Il y a une légère réduction des neurones des noyaux du pont avec une gliose minime. Les fibres transverses sont réduites, d'après leur pâleur en coloration myélinique, et une minime gliose. Les noyaux du raphé ont pour une part une certaine perte de neurones ; également légère perte neuronale au niveau de l'olive bulbaire. Les pédoncules cérébelleux inférieurs sont normaux. Il existe une gliose minime dans la partie caudale du noyau dorsal du vague mais sans perte neuronale évidente. Les pyramides bulbaires sont intactes.

Au niveau du cervelet : on trouve des plaques clairsemées de perte de cellules de Purkinje et une gliose astrocytaire de Bergmann modérée. La substance blanche montre une légère réduction de fibres myélinisées et une gliose minime.

Les noyaux dentelés sont normaux.

Aspects biochimiques

Les analyses chimiques sont réalisées dans l'hémisphère gauche, qui fut immédiatement congelé lors de l'autopsie (26 janvier 70) jusqu'à la dissection : 12 janvier 71 (ce long intervalle de temps est dû à la difficulté à trouver un cerveau témoin provenant d'un patient sous respirateur, durant une période comparable. En fait cette prolongation en congélation ne semble pas modifier les résultats).

On réalise des coupes horizontales. L'extraction et l'estimation fluorimétrique de Dopamine est réalisée selon la méthode de Carlsson and Coll. de même pour l'acide Homovanilique. La sérotonine HT et le 5 H.I.A.A sont extraits et dosés par fluorimétrie.

L'activité de la L Dopa décarboxylase est mesurée en utilisant un radioisotope ; la méthode pour apprécier la L glutamique acide décarboxylase est sensiblement la même.

Etude de la Dopamine et H.V.A : parmi les zones du cerveau qui contiennent normalement une concentration élevée de Dopamine (2 à 4 $\mu\text{g/g}$), seul le noyau caudé et le putamen sont examinés et la Dopamine est indétectable dans ces zones. De façon similaire, le taux de H.V.A qui est le

métabolite majeur de la Dopamine est en-dessous de la sensibilité de notre méthode ($0,1 \mu\text{g/g}$) dans le noyau caudé et le putamen de même que dans le pallidum et le noyau ventral du thalamus où l'on trouve normalement de l'H.V.A.

Par contre, la sérotonine et le 5 H.I.A.A sont retrouvés à un taux normal dans le noyau caudé, le putamen et le pallidum. Mais dans les différentes portions du thalamus les valeurs sont anormales.

L'activité de la L Dopa décarboxylase est inférieure à la normale dans le noyau caudé et le putamen. Des valeurs normales sont trouvées dans la plupart des zones du cortex. Par contre, l'activité de la L Dopa décarboxylase paraît supérieure à la normale dans le thalamus et le cortex occipital.

L'activité de la L glutamic acide décarboxylase est sévèrement réduite dans la plupart des aires corticales examinées, mais elle est normale dans les noyaux gris centraux.

I OBSERVATION DE TROTTER - 1973

OBSERVATION N° 1

Il s'agit d'une femme de 69 ans, admise la première fois à l'hôpital B. en décembre 1966, pour une "arthrite". Un an avant son admission, la malade était tombée avec une fracture de la hanche gauche. Après la chute la malade se plaignait de douleurs de l'épaule gauche et de faiblesse du bras gauche. Elle était auparavant en bonne santé, sans antécédents neurologiques.

A l'admission, sa T.A est de 17/9. L'examen général montre seulement une déformation avec contracture de la main gauche.

L'examen neurologique montre un faciès figé, une marche lente et hésitante avec diminution des mouvements associés et une micrographie. On note un léger tremblement de repos des 2 membres supérieurs et une rigidité marquée du cou et du bras gauche avec un moindre degré de rigidité dans la jambe gauche. Elle a des réflexes tendineux très vifs, plus à gauche qu'à droite. Il y a des réflexes cutanés plantaires en extension bilatérale équivoque. La sensibilité est normale. Les examens de sang de routine, notamment les tests sérologiques, sont normaux.

Durant les 2 années suivantes, elle est traitée sans succès avec de l'Artane, du Benadryl et du Mantadix.

En avril 69, la malade est à nouveau admise pour un essai de traitement à la L Dopa. La rigidité est généralisée, sans tremblement, et assez sévère pour la confiner sur un fauteuil roulant. Avec une dose progressivement augmentée de L Dopa, elle commence à s'améliorer, à marcher et à assurer ses propres soins. On diminue de 8 mg la dose quotidienne de L Dopa et la dose d'Artane précédente. Un mois après la diminution du traitement, on décrit un épisode nocturne de contracture généralisée. Deux mois plus tard, l'amélioration générale se maintient mais la dose de L Dopa est diminuée en raison d'une dyskinésie faciale. L'impotence parkinsonnienne augmente progressivement si bien qu'à l'automne 1969 elle est confinée à nouveau sur sa chaise, quoiqu'elle soit encore capable de marcher avec de l'aide.

Une nouvelle aggravation survient en 1970, sa voix se détériore progressivement et elle présente un léger degré de démence mais n'est pas désorientée et sa mémoire n'est pas altérée. Vers la fin de l'année, elle est confinée au lit en dépit des doses maximales tolérées de L Dopa et autres médicaments antiparkinsoniens.

En mars 1971, elle subit une intervention pour appendicite aiguë. Elle est sévèrement handicapée par la rigidité et aucun nouveau signe n'est noté. Elle est alitée pour le reste de sa vie. Plusieurs accès sont décrits durant les derniers mois.

Elle devient cachectique et décède chez elle à l'âge de 74 ans, en juillet 1972.

Examen post-mortem

Le cerveau pèse 1 kg et est uniformément petit, sans atrophie corticale localisée. Les vaisseaux de la base du cerveau montrent une athérosclérose modérée sans réduction significative de la lumière.

Les coupes frontales des hémisphères cérébraux montrent une couche corticale nette et d'épaisseur normale. Les ventricules sont légèrement dilatés.

Il y a une atrophie bilatérale marquée et une coloration jaunâtre du putamen, avec une atteinte moins sévère du noyau caudé et du segment externe du pallidum. On note une légère pâleur du Locus niger. Le reste du cerveau, le tronc cérébral, le cervelet et la moelle épinière, sont normaux.

Les altérations les plus graves sont celles du Striatum et du locus niger. Le putamen est caractérisé par une réaction gliale et une perte étendue de neurones. On note de nombreux agrégats de pigments sombres, souvent dans les macrophages, avec des cellules mononucléaires dans les zones gliosées. Les pigments contiennent du fer révélé par la coloration de Perls. Quelques neurones survivants sur le bord du putamen présentent une dégénérescence neurofibrillaire. Cette zone montre aussi des axones avec des dilatations contenant des neurofibrilles. Plusieurs infiltrations périvasculaires composées surtout de lymphocytes sont retrouvées à l'intérieur et adjacentes au putamen. D'occasionnelles plaques séniles sont également trouvées adjacentes aux zones sévèrement atteintes.

Le locus niger présente une perte marquée de neurones pigmentés, surtout dans sa partie latérale. Les pigments et le fer de ces neurones sont retrouvés dans l'espace extracellulaire et dans les macrophages. On note des agrégats périvasculaires de lymphocytes et une légère gliose. On ne trouve pas de corps de Lewy.

Le locus coeruleus montre une dépigmentation de ses neurones et la présence de pigments extra-cellulaires. Une dégénérescence neurofibrillaire et des cellules inflammatoires périvasculaires sont retrouvées au niveau du pont. On trouve de nombreuses plaques séniles dans le cortex frontal, pariétal, occipital, temporal, sans la présence de dégénérescence neurofibrillaire ni de cellules inflammatoires périvasculaires. Quelques plaques séniles sont retrouvées dans le noyau caudé et dans le thalamus. On note une petite nécrose kystique dans la capsule interne droite avec fibrose astrocytaire.

L'autopsie générale montre de multiples granulomes calcifiés atteignant la plèvre, les ganglions lymphatiques péribronchiques, le foie, la rate et le mésentère.

On note aussi une cystite chronique et une pyélite chronique.

2 OBSERVATIONS DE G..BOUDIN - GUILLARD - 1975

OBSERVATION N°1

Données cliniques : Madame Seb... Marie Charlotte a 59 ans lorsqu'elle nous consulte en avril 1967. Depuis deux mois elle se plaint d'une lenteur de tous ses gestes et d'une maladresse de la main gauche. Celle-ci garde toute sa force mais les mouvements déliés deviennent difficiles à exécuter. L'examen met en évidence un discret syndrome akinéto-hypertonique à prédominance gauche. Il n'existe aucun antécédent particulier personnel ou familial.

Le trouble parkinsonien, non neutralisé par les anti-parkinsoniens de synthèse reste stable pendant une année, puis il s'aggrave, obligeant à l'arrêt de l'activité professionnelle de couturière. Dès le début de 1969, on remarque l'importance de l'hypertonie, surtout au membre supérieur gauche, et l'apparition d'une dysarthrie. En 1970, la malade ne peut écrire, la marche devient difficile avec enrayages cinétiques et chutes.

En novembre 1970, elle est hospitalisée pour bilan et installation d'un traitement par la L Dopa. Chez cette femme de 1,60m, ayant récemment maigri (43 kgs) l'examen somatique met en évidence un syndrome parkinsonien bilatéral à prédominance gauche. L'hypertonie, l'akinésie sont très nettes compromettant l'autonomie, la dysarthrie est franche. Il n'y a pas de tremblement.

Les examens complémentaires usuels sont normaux hormis une anémie oscillant entre 3 200 000 et 3 000 000 G.R avec hyposidérémie et baisse du coefficient de saturation à la sidérophylène 23%). Ce trouble hématologique ne fera pas la preuve de son origine. Il disparaît en 1973.

La posologie de la L Dopa est montée progressivement à 3,50g. A sa sortie, en décembre 70, l'amélioration obtenue, très discrète, doit être mise sur le compte de la kinésithérapie intensive à laquelle elle a été soumise car quelques semaines plus tard, le retour à l'état antérieur conduit à monter la posologie de la L Dopa à 5g. Ceci est sans profit et devant cette inefficacité primaire de la L Dopa, une nouvelle hospitalisation est décidée en juillet 1971 pour passage à l'association L Dopa - Benserazide. Malgré différents essais à des posologies diverses et avec des proportions différentes de ces deux produits, menés au cours des années 1971 et 1972, l'état parkinsonien s'aggrave lentement.

Devant ces particularités évolutives, le diagnostic de maladie de Parkinson primitivement posé est remis en question et un nouveau bilan est entrepris au cours d'une nouvelle hospitalisation en décembre 72. A ce moment, l'akinésie est très importante, la marche est pratiquement impossible

du fait des enrayages cinétiques et des chutes, les mouvements des membres supérieurs sont très entravés, l'amimie est totale, la parole est incompréhensible, l'hypertonie est très franche surtout à gauche. Aucun tremblement.. L'étude de la force musculaire, des réflexes ostéo-tendineux et cutanés, de la sensibilité, des paires crâniennes ne montre aucune anomalie. Une incontinence urinaire épisodique est apparue. Le psychisme semble intact. La tension artérielle est à 10/6 couchée, 8/6 debout ; des chiffres semblables avec quelques discrètes variations étaient notés depuis le début du traitement par la monoamine ; une étude couplée de la TA et de l'ECG sur table basculante montre qu'après orthostatisme prolongé, le niveau tensionnel tend à remonter et que l'hypotension transitoire lors de la mise en position debout s'accompagne d'une nette accélération du rythme cardiaque. L'électro-encéphalogramme ne met en évidence que de discrètes perturbations du rythme cérébral. Le gammaencéphalogramme est normal.

A ce stade de nos investigations et compte tenu des particularités évolutives sous L. Dopa, le diagnostic de dégénérescence strio-nigrique est suspecté.

Le traitement par L Dopa (800 mg) Benserazide (200 mg) est interrompu le 24/1/73. Celui-ci n'était pas totalement inefficace car en une semaine la situation s'aggrave nettement. La malade, confinée au lit, a perdu toute autonomie, l'hypertonie a encore augmenté, les mouvements facio-linguaux sont devenus difficiles, on note quelques troubles de déglutition, un signe de Babinski droit est apparu.

Le traitement par L Dopa seul est réinstallé. La posologie est montée progressivement à 5g et la malade retrouve ses possibilités motrices, bien limitées, de janvier 73. Mais peu à peu elle s'aggrave à nouveau, devient grabataire. Au syndrome akinéto-hypertonique s'ajoutent une atteinte de la motricité labio-glosso-pharyngo-laryngée, une diminution de la force des muscles raccourcisseurs des membres inférieurs, un signe de Babinski bilatéral. Les fonctions intellectuelles semblent conservées. Un essai d'une association L Dopa Carbidopa n'apporte aucun bénéfice. Elle devient cachectique ; fait des phlébites des membres inférieurs avec embolie pulmonaire et décède le 1er décembre 1973, de bronchopneumopathie de déglutition, après 7 années d'évolution.

Il convient de souligner qu'au cours des 3 années où cette malade fut soumise à une dopathérapie importante, sous des formes différentes, elle n'eut jamais de mouvements involontaires.

Données anatomiques

Etude anatomique générale : l'examen anatomo-pathologique des viscères a montré des lésions terminales d'infarctus hémorragiques

pulmonaires, spléniques et surrénaliens ainsi qu'un volumineux fibrome utérin.

Etude du système nerveux central :

L'examen macroscopique : Le cerveau ne présente pas d'anomalie. A la coupe vertico-transversale des hémisphères, les deux noyaux lenticulaires paraissent petits et le putamen, très atrophique, a une coloration gris verdâtre, sur toute son étendue. Les ventricules cérébraux sont de taille normale. Les deux locus niger sont un peu pâles.

L'examen histologique a porté sur divers fragments inclus en paraffine, en celloïdine ou coupés à congélation. Les colorations suivantes ont été utilisées : hémateïne-éosine, Wolche, Nisel, Eodian, Helzer.

Les lésions prédominent dans le putamen dont l'atrophie est considérable. Elles sont diffuses et symétriques et consistent en une véritable destruction du tissu dont la trame est remplacée par une spongieuse riche en nombreux capillaires et en astrocytes fibrillaires. Il y reste quelques grands neurones épars masqués par la gliose. Cette gliose se prolonge dans le segment tout externe du globe pâle dont les neurones sont conservés. Les lames blanches putamino-pallidales sont démyélinisées et l'anse lenticulaire est atrophique. Des pigments nombreux en grains ou en amas sont retrouvés dans le putamen et le globe pâle externe nous en préciserons les caractères morphologiques et histo-chimiques un peu plus loin.

Le noyau caudé est normal mais les fibres putamino-caudées sont pâles.

Le thalamus est normal.

Le corps de Luys est normal de même que la zone sous-thalamique et l'hypothalamus.

Le cortex cérébral, en particulier les structures hippocampiques et la substance blanche hémisphérique sont normaux.

Le tronc cérébral est le siège d'altérations nombreuses.

Dans les pédoncules cérébraux, le locus niger est très remanié : dans la pars compacta il y a une disparition presque totale des neurones dont le pigment mélanique est repris dans les astrocytes, des macrophages, ou libéré dans le tissu ; la pars reticulata et la partie toute externe de la pars lateralis sont peu modifiées. Il n'y a ni corps de Lewy ni dégénérescence neuro-fibrillaire. La zone correspondant aux fibres nigro-striées et pallido-nigriques comporte un début de spongieuse avec gliose intense, très nette sur la coloration de Holzer. Il existe une gliose discrète du raphé médian et à peine ébauché dans la partie interne de la capsule du noyau rouge.

Dans la protubérance, le locus coeruleus présente le même type de lésions que le locus niger mais plus de la moitié des neurones sont conservés. La gliose du raphé reste minime. Dans le pied les lésions intenses, consistent en une disparition massive des neurones du pont avec gliose, une atteinte des fibres ponto-cérébelleuses et des pédoncules cérébelleux moyens. Les faisceaux pyramidaux sont respectés.

Dans le bulbe, les neurones du noyau dorsal du vague sont un peu raréfiés mais la gliose sur la coloration de Holzer reste minime : elle est plus nette dans le raphé. Dans les olives bulbaires, les neurones sont raréfiés tant sur les lames dorsales que ventrales, la gliose est nette. Les fibres arciformes et le corps restiforme sont pâles.

Dans le cervelet, la pâleur des pédoncules cérébelleux moyens se prolonge dans l'album et dans l'axe blanc des lamelles tout en s'atténuant près de leur base. La gliose astrocytaire est nette. Les noyaux dentelés sont respectés de même que le hile et le manteau mais ils comportent une gliose. Les cellules de Purkinje sont raréfiées et quelques uns de leurs prolongements forment des torpilles. La couche des grains et la molécule sont normales.

La moelle examinée aux trois étages cervicaux, dorsal et lombaire est normale. Les neurones du tractus intermedio-latéralis sont inférieurs d'environ 15 % de la normale, et la gliose vue sur la coloration de Holzer est très minime.

Les ganglions sympathiques n'ont pas été examinés.

En conclusion : du strict point de vue neuro-pathologique, il s'agit de lésions bilatérales et symétriques du putamen et des formations pigmentées du tronc cérébral associées à une atrophie olivo-ponto-cérébelleuse, l'atteinte des formations sympathiques reste ébauchée.

Toutes les études histochimiques ont été réalisées sur coupes à congélation. Les colorations utilisées sont : hémateine-éosine, le Perls, le PAS, le Fontana, le Von Kossa, le jaune Titan, la Quinalizarine et les Soudans/

Sur coupes non colorées on note la présence de deux dépôts : les uns de petits grains brun-noirs, accumulés autour des astrocytes et les autres plus volumineux, en masses irrégulières, bruns clairs ou jaune orangé. En polarisation ils ne sont pas biréfringents. En fluorescence sous lumière violette, ils ne sont pas visualisés et seuls quelques très rares grands neurones présentent l'autofluorescence spontanée jaune vert de la lipofushine.

Après coloration par l'hématéine-éosine, ou le Holzer ils sont inchangés. Sur le Nissl à la thionine ils deviennent brun-noirs.

La coloration des grains (Soudan III) fait paraître plus jaunes les gros amas alors que les petits restent bruns ; celle de Perls sépare trois constituants les petits grains noirs, des masses noires et des amas bleus petits ou volumineux, plus nombreux le long des fibres putamino-pallidales : après démasquage (par le peroxyde d'hydrogène ou l'acide performique), la coloration est plus intense, les petits grains ont disparu (du fait du blanchissement) et il reste les amas noirs et les amas bleus. Le PAS visualise les petits grains, bruns foncés, sur une matrice rose, des amas jaunes bruns et quelques grains dans des neurones ; après peroxyde d'hydrogène, les petits grains ayant disparu, les amas libres ont pris une teinte brun rouge. La méthode de Fontana met en évidence de très nombreux dépôts, petits et grands, après blanchissement ils sont beaucoup plus rares. Le Von Kossa est ininterprétable sur coupes à congélation. Enfin des essais de mise en évidence du magnésium ont été effectués. Le jaune titan fait paraître plus jaunes certaines masses, la quiralizarine donne une coloration violâtre positive sur quelques gros dépôts dont la morphologie évoque la pseudo-chaux classiquement décrite dans les noyaux gris des sujets âgés.

Les études spectrométriques ont été réalisées sur coupes à congélation collées sur Torphane et carbonées ou sur coupes ultrafines non colorées. La composition a été trouvée identique ; traces de phosphore, présence de soufre fer et calcium abondants notamment dans les grands amas, ce qui fait conclure à des dépôts de fer et de calcium sur une matrice protéique.

L'étude en microscopie électronique a porté sur du matériel formolé ancien provenant du putamen et du locus niger, post-fixé par la glutaraldéhyde à 2,5 % et l'acide osmique à 1 %. Les coupes ont été examinées colorées et non colorées sur un microscope Philipps E 300. Divers composants ont été observés et comparés au pigment du locus niger. Les formations arrondies translucides sont entourées d'une simple membrane et parfois traversées de spicules denses, très osmophiles. Les amas grumeleux contiennent de rares vésicules, des mottes denses ou des stries entrelacées. Tous ces éléments peuvent exister sur un mode isolé ou groupé. Beaucoup sont comparables à la mélanine du locus niger à l'exception des formations arrondies. Les éléments du parenchyme ne sont très dissociés et la lipofushine est très peu rencontrée en fonction de la raréfaction neuronale.

Des dépôts différents sont donc responsables de la coloration. Certains sont faciles à identifier : bruns foncés, irréguliers, colorés au bleu sur le Perls : ils correspondent à l'hémosidérine. Les petits grains apposés sur les astrocytes disparaissent sous l'effet de l'acide picrique en solution alcoolique ou après blanchissement (par le peroxyde

d'hydrogène ou l'acide performique) ce qui est un argument pour les considérer comme du pigment formolé. Mais analysés à l'aide de la micro-sonde à rayons X ils contiennent du fer, du calcium sur une matrice protidique riche en soufre plus qu'en phosphore. Enfin, les amas les plus gros de 5 à 15 microns, argentaffines, riches en fer et en graisses, ont une structure à la fois granuleuse, vacuolaire et osmiophile dense. Ils correspondent à de la mélanine sur laquelle s'est apposé des particules métalliques. La lipofushine, autofluorescente est présente seulement dans les quelques neurones restants.

OBSERVATION N° 2

Madame FEN... Geneviève âgée de 56 ans remarque au cours de l'été 1968 la survenue d'une micrographie et d'une lenteur de ses gestes. Les troubles. Les troubles sont discrets et elle ne consulte à la Clinique neurologique de la Salpêtrière qu'en septembre 1969. On reconnaît la présence d'un syndrome akinéto-hypertonique très modéré. L'antiparkinsonien de synthèse prescrit n'apporte guère d'amélioration et l'AMANTADINE donnée en mai 70 est sans effet bénéfique. Une rapide aggravation au cours des mois suivants conduit à une hospitalisation le 29 septembre 70.

Chez cette femme corpulente (71 kgs pour 1,62 m) sans antécédent personnel ou familial particulier, les troubles cliniques se limitent à la présence d'un grand syndrome akinéto-hypertonique bilatéral. La marche est enrayée par de nombreux blocages cinétiques, la lenteur et la maladresse de ses gestes obligent à une assistance modérée pour l'habillage, la toilette, l'alimentation, elle ne peut plus écrire, la dysarthrie est très légère. L'hypertonie est très importante. On ne note aucun tremblement et la poursuite de l'examen neurologique ne montre aucune autre anomalie. Un traitement par la L Dopa est institué, la posologie est montrée progressivement à 4g. Un bénéfice est obtenu mais la thérapeutique ne gomme pas toute la symptomatologie parkinsonienne. La patiente garde une amimie, une lenteur, une impossibilité d'écrire mais lorsqu'elle quitte l'hôpital, elle est redevenue entièrement autonome et l'hypertonie a beaucoup diminué. Cette amélioration sera de courte durée. Dès le début de janvier 71, elle retrouve la gêne motrice antérieure, additionnée de chutes "en statue" et d'une dysarthrie franche. Elle est réhospitalisée en mars 71 et traitée par la L Dopa (800 mg), BENSERAZIDE (200mg). A nouveau, une amélioration substantielle mais incomplète se produit ; elle se maintient trois mois. Au début de l'été 71, la situation se dégrade à nouveau. La patiente redevient très akinétique, dépendante de son entourage. La marche est très difficile.

La dysarthrie augmente. L'hypertonie est modérée. Une discrète dyskinésie bucco-faciale était apparue en novembre 70. On constate maintenant une considérable aggravation des mouvements anormaux. Une demi heure à une heure après la prise thérapeutique du matin et de midi survient une agitation de grande amplitude des quatre membres et du cou avec respiration saccadée, fixité oculaire, trismus, hypersudation de la face et anxiété. L'épisode dure une heure.

Ces accès hypercinétiques diminuent d'intensité après abandon de l'association L Dopa Benserazide et retour à la L Dopa seule (3,80g). En septembre 71 survient une période délirante à thème de jalousie facilement neutralisée par une courte administration de Thioridazine.

A la fin de 1971, apparaissent des faits nouveaux : l'akinésie a progressé, la parole est incompréhensible, une rigidité extrêmement marquée fixe le membre supérieur gauche en extension. Cette rigidité varie d'intensité d'un moment à l'autre mais le plus souvent elle est invincible et ressentie douloureusement par la malade. Les accès hypercinétiques redeviennent violents, leur survenue est maintenant irrégulière, indépendante des prises médicamenteuses. L'agitation motrice d'allure ballique des membres n'intéresse pas le membre supérieur gauche, seulement animé de mouvements lents de reptation. Au cours de l'accès, on observe une attitude de laté-rocoli gauche, un rictus gardonique, un trismus, la dysphonie est extrême et la malade s'étrangle avec sa salive.

En juin 1972, l'arrêt momentané de la L Dopa fait disparaître en quelques jours les accès hypercinétiques, la rigidité douloureuse du membre supérieur gauche fait place à l'hypertonie parkinsonienne habituelle mais la malade perd tout autonomie.

Au cours des mois suivants on cherchera, sans le trouver, un compromis entre les inconvénients et les modestes avantages de la dopathérapie A l'association L Dopa Benserazide à des doses et des proportions variées, on ajoutera sans succès Valium, Carbamazepine, Amantadine, divers antiparkinsoniens de synthèse. On reprend l'enquête : électroencéphalogramme, gammaencéphalogramme, recherche d'hypotension orthostatique sur table basculante, donnent des résultats normaux.

En octobre 72, il semble que la malade ne tire plus aucun bénéfice de la L Dopa (400 mg)-Benserazide (100 mg), elle est profondément akinétique, confinée au lit, sa dysarthrie la rend incompréhensible, l'hypertonie avec roue dentée est franche mais le membre supérieur gauche est bloqué en extension par une rigidité invincible, une incontinence urinaire est apparue. L'arrêt de la dopathérapie ne modifie par le tableau mais fait disparaître les accès d'hypercinésie.

En novembre, de nouveaux signes neurologiques apparaissent : paralysie labio-glosso-pharyngée, dyspnée, signe de Babinski bilatéral. La veille du décès par bronchopneumopathie aiguë (12 novembre 72) on constate la présence de réflexes cornés.

Hormis le court épisode délirant, le psychisme a toujours paru intact.

Etude du système nerveux central

L'examen anatomo-pathologique n'a porté que sur le système nerveux.

L'étude macroscopique a permis de reconnaître la coloration gris verdâtre de tout le putamen et la décoloration discrète du locus niger.

L'étude histologique a été faite selon les techniques décrites pour le cas précédent.

Les lésions prédominent également dans les deux putamens. La destruction cellulaire est un peu moindre mais on retrouve la perte neuronale massive des petites et de la plupart des grandes cellules, la gliose astrocytaire, la prolifération capillaire et la présence de pigments. La gliose se prolonge dans la partie externe du globe pâle ; les fibres blanches sont démyélinisées et l'anse lenticulaire est atrophique. Noyau caudé et thalamus sont normaux. Sur la coloration de Holzer il y a une discrète gliose de la capsule du corps de Luys.

Les lésions des formations pigmentées sont très comparables à celles du cas précédent de même que la gliose du raphé médian.

Les olives bulbaires sont normales sur les colorations cellulaires mais il existe une gliose fibrillaire du hile très bien visible sur le Holzer.

La moelle n'a pu être examinée.

En conclusion : les lésions sont celles d'une dégénérescence nigro-nigrique.

Les pigments sont un peu différents. Ils diffèrent des précédents car les petits grains sont biréfringents en lumière polarisée, les gros amas sont peu nombreux. La quinalizarine est négative. La coloration de Perls reste faiblement positive même après blanchissement alors que le Fontana est très positif.

En microscopie électronique, ils comportent peu de formations arrondies et beaucoup d'amas grumeleux denses et striés proches de la mélanine.

2 OBSERVATIONS DE BORIT - 1975

OBSERVATION N° 1

Il s'agit d'un homme de 62 ans souffrant depuis longtemps d'une affection cardiaque d'origine rhumatismale. Dans ses antécédents, il n'y a pas de notion de grippe ni d'encéphalite, aucune maladie neurologique dans sa famille n'est connue.

En 1964, il commence à avoir des difficultés à la marche et en mai 1965, on fait le diagnostic de maladie de Parkinson. Sa musculature, y compris celle du faciès, est rigide. Les réflexes sont vifs. Sa peau devient grasse. Aucun tremblement n'est observé. Ses difficultés deviennent plus prononcées et en dépit d'un traitement à la Kémadrine son état empire. Il présente une difficulté à la salivation et est réhospitalisé en avril 1967 en raison d'une obstruction respiratoire par sa langue qui retombe en arrière. Il y a une rigidité musculaire généralisée et il est faible avec une hyper-réflexie. Il décède d'une pneumonie (par aspiration) en avril 1967, 3 ans après le début des symptômes neurologiques.

Examen post-mortem

La cause de la mort est une bronchopneumonie purulente bilatérale, où l'on trouve du *Candida Albicans*.

Le cerveau avec la moelle épinière pèse 1,5 kg avant fixation. On note une légère atrophie corticale, surtout dans le lobe pariétal et moindre dans le lobe occipital.

Les coupes frontales des hémisphères cérébraux montrent une coloration grisâtre bilatérale du putamen atrophié, surtout dans leurs portions moyenne et postérieure.

Il y a une minime dépigmentation du Locus Niger. Les ventricules sont légèrement dilatés.

L'examen microscopique confirme une légère perte de neurones sur l'ensemble du cortex. Les neurones restants contiennent un pigment de lipofusine pâle, jaune-brun. La substance blanche est normale.

Le putamen présente une perte marquée de petits et grands neurones et aussi de gaines de myéline. La réaction fibrillaire des astrocytes est abondante et le péricaryon de la plupart de ces cellules contient de nombreuses particules jaunes ou noires. Des pigments similaires sont trouvés dans le cytoplasme de quelques grands neurones et dans les macrophages. Ces granulations sont rondes, étoilées ou allongées et leur plus grand diamètre varie de 0,5 à 2 microns. Des imprégnations d'argent mettent en évidence un réseau de capillaires. L'accumulation de pigment et l'abondance des capillaires est maximale dans les portions postérieure et médiane du putamen, et

à l'intérieur de ces zones les parties dorsale et latérale sont les plus sévèrement atteintes. De plus grandes granulations brunes et noires mesurant jusqu'à 35 microns de diamètre sont trouvées dans les parois des vaisseaux sanguins.

Dans le noyau caudé, moins sévèrement atteint, l'abondance des capillaires est plus frappante que le dépôt de pigment.

Le pallidum montre seulement un amincissement des faisceaux myélinisés.

Il y a une perte neuronale minime et diffuse dans le thalamus.

Le Locus niger présente une légère perte de neurones, une légère réaction astrocytaire et une accumulation de granulations de neuromélanine dans quelques macrophages. On ne remarque aucun corps de Lewy ni aucune dégénérescence neurofibrillaire.

Le tronc cérébral, le cervelet et la moelle épinière sont normaux.

OBSERVATION N° 2

Il s'agit d'une femme de 56 ans, examinée dans un autre hôpital en janvier 1964. Elle souffre d'une douleur dorsale depuis 4 ans, ayant débuté après avoir soulevé une lourde charge. Depuis deux ans, elle est ralentie, et depuis les six derniers mois elle ne peut pas marcher sans support. Elle trouve difficilement son équilibre, a tendance à tomber en avant. Durant la station debout, elle s'incline sur la droite et a des difficultés à garder son équilibre.

Au cours des 9 derniers mois, elle présente un tremblement marqué des deux mains, plus important à droite. Il est surtout marqué le matin et plus apparent quand elle tient un petit objet. Elle a des difficultés avec les mouvements fins et son écriture devient lente, irrégulière et petite. Durant les 3 derniers mois, sa voix devient rauque et plus monotone que d'habitude.

Le traitement avec des médicaments antiparkinsoniens ne produisent aucune amélioration et le Trihexyphénidyle (Artane) aggrave son tremblement. Il n'y a pas d'antécédent personnel ou familial notable.

Au moment de l'admission au London Hospital, son faciès montre peu d'expression et aucun mouvement spontané. Tous les mouvements volontaires sont lents et pesants. Quand elle s'assied sur son lit, elle glisse souvent sur la droite et a du mal à se maintenir droite, il y a une scoliose marquée concave à droite, avec l'épaule droite qui s'affaisse. Elle parle lentement et doucement, mais il n'y a ni dysphonie ni dysarthrie. Il y a un fin nystagmus horizontal à droite, une vive secousse de la mâchoire, et un important tremblement de la langue. Il y a une rigidité marquée avec le signe de la roue dentée du membre supérieur droit avec un tremblement intentionnel marqué.

dans le corps cellulaire des astrocytes et dans les grands neurones restants. De petits groupes de calcosphérites sont aussi dispersés dans l'ensemble des zones lésées du putamen.

Le noyau caudé est normal. Le pallidum montre seulement des altérations secondaires à la dégénérescence striatale. Mis à part une légère gliose du noyau centro-médian, le thalamus paraît normal. Le Locus niger montre une perte modérée de neurones avec une phagocytose des pigments et une fibrose gliale, surtout dans son segment dorso-latéral, mais aucun corps de Lewy ni dégénérescence neurofibrillaire.

Le locus coeruleus n'est pas atteint. Parmi les noyaux des nerfs crâniens, seul celui de l'hypoglosse montre une perte de neurones notable et un nombre accru d'astrocytes.

Dans la moelle épinière les faisceaux pyramidaux croisés montrent une légère pâleur et une gliose. Il y a une perte de neurones au niveau des colonnes intermedio-lateralis et des cornes antérieures en particulier dans le groupe médian avec une gliose astrocytaire concomittante et une augmentation des capillaires, mais pas de pigment. Les racines antérieures montrent une légère perte de fibres myélinisées.

SYNTHESE DES OBSERVATIONS

ASPECTS CLINIQUES

Le terrain semble être le même que celui de la maladie de Parkinson.

En ce qui concerne le sexe, il existe une prédominance féminine : 21 femmes pour 14 hommes, sont atteintes de dégénérescence striato-nigrique

- Sur 18 cas où les antécédents personnels sont spécifiés, aucun antécédent neurologique n'est noté en dehors d'un cas d'hémi-parésie (n°1 d'Andrew) survenue 1 an avant les premiers symptômes de D.S.N et d'un cas de chorée à 7 ans (n°3 d'Andrew).

- Il n'y a de même aucun antécédent neurologique héréditaire ou familial, : sur 15 cas où ils sont spécifiés en dehors d'un cas de maladie de Parkinson (n° 7 de Takey).

- L'âge moyen de début de la maladie est de 55,3 ans dans les 40 cas colligés, ce qui correspond à l'âge moyen du début de la maladie de Parkinson qui est de 55, 3 ans.

La durée moyenne de la maladie est de 4 ans et 9 mois, ce qui est environ 2 fois plus court que la durée moyenne de la maladie de Parkinson.

- Le début se présente comme celui d'une maladie de Parkinson. Aucun autre diagnostic au début n'a été fait en dehors du cas n° 2 de Borit où l'on a évoqué un syndrome de Creutzfeldt-Jacob.

On précise que le diagnostic de maladie de Parkinson a été effectivement porté dans 24 cas sur 25 où le diagnostic initial est mentionné.

Mais, l'évolution de la D.S.N est plus rapidement invalidante et l'issue fatale beaucoup plus précoce que dans la maladie de Parkinson.

La mort survient le plus souvent par complication respiratoire centrale terminale. Ceci a été constaté dans 19 cas sur 28 dont la complication terminale est mentionnée. Parmi ces 19 cas, il s'en trouve 6 dans lesquels une infection urinaire, conséquence de troubles sphinctériens

s'ajoute aux troubles respiratoires.

En dehors de l'aspect évolutif, la D.S.N. se distingue encore de la maladie de Parkinson par la prédominance de certains signes cliniques communs aux 2 affections, tels la rigidité, l'akinésie, les troubles de la marche avec rétropulsion, chute, les troubles de la parole avec dysarthrie dysphonie auxquels sont liés des troubles bulbaires ou pseudobulbaires avec troubles de la déglutition, fausses routes alimentaires, parfois rire ou pleurer spasmodique. Le caractère de ces troubles pose également un problème diagnostique avec l'ophtalmoplégie supranucléaire, la S.L.A. et même avec certains syndromes de Shy et Drager.

Par contre, il existe un trouble commun aux deux affections qui est plus rare et moins important dans la D.S.N., c'est le tremblement de repos.

En outre, il s'ajoute des troubles pyramidaux : signe de Babinski le plus souvent, paralysie franche. Les troubles sphinctériens sont assez fréquents.

Il se trouve aussi quelques troubles de type cérébelleux avec adiadococinésie, tremblement intentionnel, parfois troubles de l'équilibre.

Les perturbations psychiques sont plutôt rares.

Ces trois séries de symptômes posent le problème de la limite nosologique avec l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse.

L'hypotension orthostatique, d'ailleurs rare et le plus souvent secondaire au traitement par la L Dopa, associée aux troubles sphinctériens pose le problème diagnostique avec le syndrome de Shy et Drager.

Enfin, l'insomnie démontrée polygraphiquement dans deux de nos observations, fait partie des symptômes de l'ophtalmoplégie supranucléaire de même que les anomalies oculomotrices communes aussi à l'A.O.P.C. et au syndrome de Shy et Drager.

Considérons d'abord les aspects cliniques de notre syndrome qui sont communs à la maladie de Parkinson mais qui sont beaucoup plus marqués dans la D.S.N.

Dans la littérature, LA RIGIDITE en particulier est notée dans tous les cas colligés, sauf dans les cas de Mayo et n°4 de Takey où il n'est fait mention ni de sa présence ni de son absence (soit 34 cas).

Sur ces 34 cas, la rigidité est sévère avec contracture dans

20 cas (60 %) dont :

- 6 (18 %) où l'extension aux 4 extrémités est précisée (n°3-6 de Takey, n°1 d'Andrew, n°3 de Rajput et cas Trotter) avec de plus extension à la musculature faciale et cervicale dans le cas de Barré.

- 5 (15 %) où l'extension est mal définie (n°1-2 d'Izumi - n°2 de Rajput; "bilatérale" : n° 2 d'Andrew ; "des extrémités" : cas de Jellinger).

- 7 (20 %) où elle prédomine sur un hémicorps, les 4 extrémités étant rigides, à gauche surtout dans 4 cas (cas de Sharpe, n° 2,4 d'Adams, n°1 de Boudin) et plus à droite dans 3 autres (n°4 d'Andrew - n°1 Rajput - n° 2 de Borit).

Les 2 derniers de ces 20 cas étant le n°3 d'Andrew où la rigidité est très sévère au membre inférieur gauche, légère au membre supérieur gauche et le tonus normal à droite et le n° 2 de Boudin où la rigidité est sévère ou M.S.G et moins marquée aux 3 autres membres.

La rigidité est assez nette sans être sévère dans 13 cas (40 %) de la littérature sur 34 où le tonus est apprécié.

- Parmi ces 13 cas, l'atteinte des 4 extrémités est notée dans 7 (21 %) (n° 5-7 de Takey - n°1 d'Adams - n°1 de Borit, cas de Greer, Gray et Stochdorph). Dans 5 autres, l'extension est mal définie (n°1 de Takey, 3 cas de Fahn, cas de Koeppen). Elle est localisée aux membres supérieurs dans le 2ème cas de Takey.

La rigidité est jugée faible dans un seul cas (3 %) où elle est étendue aux 4 extrémités (N° 3 d'Adams).

Dans nos observations personnelles, la lère présente une "hypertonie plutôt plastique aux membres supérieurs fixant coudes et poignets en discrète flexion (les membres inférieurs sont en hypertonie spasmodique)". Dans la 2ème "les membres sont le siège d'une hypertonie cireuse prédominant sur l'hémicorps droit, la nuque est très rigide". Dans le cas n° 3 on note "une hypertonie plastique très marquée des 4 membres avec nuque soudée". Le cas n° 4 ne présente "qu'une hypertonie légère bilatérale des membres inférieurs, la rigidité est surtout axiale".

Donc, sur 40 cas colligés, dans 2 cas on ne mentionne pas l'état du tonus musculaire ;

- dans 21 cas la rigidité est sévère,
- dans 15 cas elle est moyenne,
- dans 2 légère.

Elle concerne de façon certaine les 4 extrémités dans 24 cas sur 28 où l'extension est définie.

L'hypertonie plastique est localisée aux membres supérieurs dans 2 cas sur 28, et aux membres inférieurs une seule fois, à l'hémicorps gauche dans 1 cas.

Il s'agit d'une hypertonie plastique des membres, toujours accompagnée du signe de la roue dentée. Celui-ci est noté dans 11 cas et son absence n'est spécifiée dans aucun.

L'AKINESIE fait également partie des symptômes du syndrome d'Adams Van Bogaert Vander Eecken et son absence n'est jamais notée ; l'akinésie est expressément retrouvée dans 18 cas de la littérature (cas n°1 de Takey - n° 2-3-4 d'Andrew - n° 2-3 de Rajput, cas de Koeppen de Greer, Barré, Jellinger 3 cas de Fahn, 2 de Boudin, 2 cas d'Izumi, cas de Sharpe).

Dans nos observations personnelles, l'akinésie est particulièrement nette chez les 2ème et 4ème malades.

L'akinésie peut s'exprimer de différentes façons, mais en particulier par l'amimie faciale dont l'absence n'est précisée dans aucun cas. Par contre, on note un faciès figé 15 fois (cas n° 2-6-7 de Takey - 4 cas d'Adams - cas n°2-4 d'Andrew - n° 1-3 de Rajput - n° 2 de Borit - cas de Trotter - 2 cas de Boudin). Dans nos observations personnelles, on note un faciès figé chez les 2 premiers patients.

L'akinésie ne peut se dissocier de la bradykinésie avec un ralentissement des mouvements alternatifs rapides, dont l'absence n'est précisée dans aucun cas, et qui est noté dans 11 (n° 2 de Takey, n° 2-3-4 d'Adams, N° 4 d'Andrew - N° 1-3 de Rajput, n°1-2 de Boudin, n° 2 de Borit, cas de Sharpe) ; ceci s'exprime dans des troubles de l'écriture, notée 13 fois, ils vont de l'incapacité à écrire dans 3 cas (n°4 d'Andrew, 2 cas de Boudin) à une extrême difficulté graphique (n°2 de Takey) ou une écriture ralentie aux caractères très petits dans 9 cas (n° 3 d'Andrews, 3 cas de Rajput, n°2 de Borit, cas de Trotter, de Barré, n°2 d'Adams, cas de Stochdorff).

Dans nos observations, les troubles de l'écriture sont notés dans 2 cas sur 4 (n°1 et 3).

La micrographie est donc globalement relevée 16 fois ; son absence n'est précisée dans aucun cas.

LES TROUBLES DE LA MARCHE constituent un autre groupe de signes communs à la maladie de Parkinson et à la D.S.N mais plus marqués dans cette dernière avec en particulier une évolution rapide vers l'état grabataire en dépit du traitement. Ils sont globalement notés dans 26 cas de la littérature et dans nos 4 observations. Leur absence n'est jamais spécifiée.

Les chutes sont fréquentes, notées dans 11 observations (n° 2-6-7 de Takey, n°1-4 d'Adams, n° 3 d'Andrew, n°3 de Rajput, n°2 de Borit, 2 cas de Boudin, cas de Sharpe) et dans 2 des nôtres (n° 2-3) où elles sont accompagnées de violentes rétropulsions. Ce fait est aussi mentionné dans 4 cas de la littérature dont 3 avec chute (2 cas de Boudin ; cas n°3 d'Andrew) 1er cas d'Andrew sans chute.

Ce peut être un des 2 pieds qui "accroche" dans 4 cas (n°1 d'Adams n° 3 d'Andrew, n° 1-3 de Rajput), il peut s'agir d'une marche trainante, notée dans 5 autres (n°1-2-4 d'Andrew - n°1-2 de Borit, cas de Trotter) ou d'une marche à petits pas dans 5 (n° 2-4 d'Andrew, n°2 de Borit, cas de Koeppen et Barré). Dans 2 de nos observations (n°1-4) il en était ainsi, Avec abolition des mouvements associés des bras, notée 3 fois (n°2 de Borit cas de Trotter, Koeppen) et dans notre 4ème observation personnelle ; dans une attitude en flexion généralisée notée dans 5 cas de la littérature (n° 2-3 d'Andrew - n°1-2 de Rajput, cas de Koeppen) et dans nos 2ème et 3ème observations personnelles (signe de l'oreiller psychique).

Ces troubles aboutissent assez rapidement (de 18 mois à 5 ans) à une impossibilité de marcher sans aide, notée dans 11 cas de la littérature [n°4(7ans) 6 (4 ans) 7 (5 ans) de Takey - n°1 (5ans) d'Adams - n° 1 (2ans 1/2) d'Andrew - n°2 de Rajput (5 ans) - n°2 de Borit (2ans) - cas de Sharpe (2ans) - cas de Trotter (3ans) cas de Greer (3 ans) - cas de Barré (3ans)] et dans 2 de nos observations personnelles [cas n° 2 (18 mois) - cas n° 3 (2 ans)]; et finalement à un état grabataire noté chez 11 malades (n°3-5-6 de Takey - n°1-3 d'Adams, n°3 de Rajput, cas de Trotter, Greer, n°1 de Boudin, 1 cas de Fahn, n°2 de Rajput).

Les TROUBLES DE LA PAROLE enfin sont considérablement plus marqués dans la D.S.N que dans la maladie de Parkinson et de façon plus précoce.

Ils sont globalement notés dans 23 cas de la littérature où leur absence n'est spécifiée dans aucun cas. Ils sont présents dans nos 4 observations personnelles. :

- Ces troubles vont de la simple difficulté à parler (cas de Trotter) associée à une monotonie de la voix (n° 2 de Borit-n°4 d'Adams) avec de plus un blocage à l'initiation (cas de Koeppen) ou une pallilalie (dans notre 4ème cas).

- mais le plus souvent la voix est beaucoup plus altérée avec une dysarthrie notée dans 11 cas (n° 2-5-6 de Takey - n°1-2 d'Adams, n° 1-2-3 de Rajput - n° 1-2 de Boudin- cas de Barré); son absence n'est précisée que dans le cas n°2 de Borit ; la dysarthrie est retrouvée dans notre 4ème cas.

Il s'agit aussi souvent de dysphonie notée dans 8 cas (n°2 d'Adams, les 4 cas d'Andrew, n°2-3 de Rajput, n° 2 de Boudin) et dans nos 4 observations personnelles. Son absence n'est précisée que dans le 2ème cas de Borit. On constate d'ailleurs que dans 5 cas ces deux troubles sont associés.

Ces différents troubles aboutissent à une voix inaudible notée dans 6 cas (cas Sharpe, n°1-4-5 de Takey, n° 2-3 de Rajput) et dans nos 3 premières observations, ou à une incapacité de parler, notée dans 4 cas (n° 3-4-6 de Takey, le cas de Barré).

Dans la distinction avec la maladie de Parkinson, il s'ajoute au caractère majeur de l'altération de la voix des TROUBLES voisins d'origine BULBAIRE OU PSEUDOBULBAIRE dont les troubles de la déglutition notés dans 7 cas (n°5 de Takey, n°3 d'Andrew, n°2 de Rajput, cas de Sharpe de Barré, 2 cas de Boudin) et dans nos 4 observations personnelles ; ces troubles s'accompagnent d'hypersialorrhée dans 5 cas (n°2 d'Adams, n° 2 d'Andrew, n°2 de Rajput, n°2 de Boudin, cas de Barré) et de fausses routes alimentaires dans 3 (n°3 d'Andrew, n°2 de Rajput, n°2 de Boudin) et dans nos 3 premières observations. L'hyposialorrhée est notée 2 fois par les auteurs (n°1 de Takey- n°1 de Borit).

- Le syndrome pseudobulbaire se manifeste par un rire spasmodique 3 fois relevé (n°5 de Takey, cas de Trotter, notre 3ème observation) et un pleurer spasmodique noté dans 2 cas (n°1 de Rajput et notre 1ère observation). L'absence de ces troubles est notée dans 2 cas (Barré et notre 2ème cas personnel). Dans 3 autres, il y a une trémulation de la langue (n°6 de Takey, n°3 d'Andrew, n° 2 de Borit) sans atrophie.

- Le réflexe nasopalpébral n'est pas mentionné dans les cas de la littérature mais il a été recherché dans nos 4 observations personnelles et trouvé exagéré dans la 1ère, 3ème et 4ème observations, s'accompagnant de blépharospasme dans la 3ème et 4ème, inépuisable dans les 1ère et 4ème.

- Le réflexe pollicomentonnier n'est mentionné que dans nos observations et le cas de Sharpe où il est présent de même que dans notre 1ère et 4ème observation où il a été très positif, alors qu'il est absent dans la 3ème et 2ème.

- Le réflexe du voile n'est noté que dans nos observations, il est obtenu dans les 2 premiers cas ; aboli dans les 2 derniers.

- L'intensité des troubles de la parole associée aux troubles bulbaires ou pseudo-bulbaires retrouvés dans 22 cas sur 27 où les fonctions concernées sont décrites, posent le problème diagnostique avec l'ophtalmoplégie supranucléaire de Steel Richardson et avec la S.L.A. Mais on ne note

une atrophie des mains que dans le 2ème cas de Borit (main de singe) et d'autre part une atrophie de tous les muscles dans le cas n°1 de Takey.

D'autre part LES TROUBLES OCULOMOTEURS sont très rares, notamment par rapport à ceux trouvés dans l'ophtalmoplégie supranucléaire, le syndrome de Shy et Drager et l'AOPC. On note une légère altération de l'élévation conjuguée du regard dans un seul cas (n°1 de Rajput), un nystagmus horizontal bilatéral dans 2 cas (n°6 de Takey, n°2 de Borit). Enfin, une légère "paresse" de la convergence dans notre 4ème observation personnelle et qui est retrouvée dans la maladie de Parkinson.

LE TREMBLEMENT DE REPOS est absent dans 13 cas de la littérature (n°1-2-3 de Takey, n°2 d'Adams, n°1-3 de Rajput, n°1 de Borit, n°1-2 de Boudin, 1 cas de Fahn, n°1-2 d'Izumi, il disparaît dans le cas de Trotter) Il est présent dans 19 (soit environ 56 % des cas seulement). Dans nos 4 observations il est absent dans 1 cas sur 2 (2ème et 4ème).

- Localisé dans 13 cas, le tremblement de repos s'étend aux 4 extrémités dans 3 (n°4-5 de Takey, n°4 d'Adams). Il est localisé aux 2 membres supérieurs dans 6 autres (cas de Sharpe, n°1-3 d'Andrew, n°2 de Borit, cas de Trotter, atteignant de plus le membre inférieur droit dans le 4ème cas d'Andrew).

- Il est localisé à la main droite dans 4 cas (n°1 d'Adams, cas Koeppen, Gray, Barré).

- Dans 5 enfin ce tremblement de repos est associé à un tremblement intentionnel (n°4 d'Adams, n°1-3-4 d'Andrew, n°2 de Borit) soit un peu plus d'1/4 des cas.

Le tremblement de repos est donc retrouvé dans un peu plus de la moitié des observations (21 cas) alors qu'il est pratiquement constant dans la maladie de Parkinson. Dans les 2/3 des cas, il est localisé à l'un ou aux deux membres supérieurs.

Aux troubles communs à la maladie de Parkinson et à la D.S.N, s'ajoutent des manifestations neurologiques propres à cette dernière dont LE SYNDROME PYRAMIDAL.

- Le réflexe cutané plantaire est spécifié dans 21 cas de la littérature. Il est en flexion bilatérale dans 7 (n°3 de Takey, n°1-2-4 d'Adams, n°1-3-4 d'Andrew). Il existe un signe de Babinski dans 14 cas, dont 11

(50 %) où il est bilatéral (n°4-5-6 de Takey, n°3 d'Adams, n°2 de Borit, cas de Trotter, Sharpe, Barré, n°1-2 de Boudin, n°1 d'Izumi) et 3 où il s'avère unilatéral (n°2 de Takey, n° 2 d'Izumi, cas de Koeppen).

Dans nos 4 observations personnelles, le réflexe cutané plantaire est en flexion dans 2 cas (n°3-4), extension (n°1) et indifférent (n°2).

Donc le signe de Babinski est globalement retrouvé dans 15 cas/25 où le réflexe cutané plantaire est noté, soit dans plus de 60 % des cas.

- Une parésie est notée dans 5 cas de la littérature (M.S.D + M.I.D n°1 d'Andrew, M.S.G + M.I.G n°4 d'Andrew et le cas Barré ; les 2 M.I n°1 de Boudin ; les 4 membres n°2 de Borit); l'absence de parésie est précisée dans 1 seul cas.

Dans nos observations personnelles "la force des membres inférieurs paraît avoir complètement disparu" cas n° 3. Dans notre cas n°1, les membres inférieurs sont le siège d'une hypertonie spasmodique avec réflexes polycinétiques, puis il se constitue une paraplégie en flexion avec réaction de triple retrait. Dans le cas n°2, les réflexes achilléens sont anormalement vifs. Dans notre 4ème observation, la force musculaire reste normale avec des réflexes tendineux assez vifs.

Dans les observations que nous avons analysées, on note un cas isolé de quadriplégie (n°4 de Takey).

La paralysie reste donc très rare, 2 cas ; mais se montre manifeste lorsqu'elle existe.

L'état de la réflectivité ostéotendineuse n'est pas spécifié dans 21 cas de la littérature, elle est plus ou moins exaltée dans 13 cas.

LES TROUBLES SPHINCTERIENS sont assez fréquents (il n'est fait mention de leur absence dans aucun cas) ; ils sont signalés dans 14 cas de la littérature, sur 36 colligés.

Il s'agit d'incontinence urinaire et fécale dans 4 cas (n° 4-6 de Takey, n°3 d'Adams, n°2 d'Andrew).

L'incontinence urinaire reste isolée dans 10 cas (n°5 de Takey, n°1 d'Adams, n°1 d'Andrew, n°2 de Borit, n°1-2 de Boudin, les 3 cas de Fahn, cas de Barré).

Dans nos observations personnelles, l'incontinence urinaire est retrouvée dans tous les cas ; associée à une incontinence fécale dans 1 cas (n°3), isolée dans les 3 autres.

Les troubles sphinctériens seraient ainsi présents dans moins de 50 % des cas de la littérature, par contre ils sont présents dans toutes nos observations, de même que dans les 2 de Boudin, les 3 de Fahn. Il semble

donc que la fréquence des troubles sphinctériens soit plutôt supérieure à 50 %.

LE SYNDROME CEREBELLEUX franc est très rare sinon absent. Il y a des cas de déséquilibre, de démarche chancelante, sans qu'il soit précisé s'il s'agit d'oscillations de type cérébelleux ou de manifestations de la série parkinsonienne.

En outre, l'élargissement du polygone de sustentation n'est mentionné dans aucun cas. Dans nos observations, on signale son absence dans 2 (n°2-4) dans les 2 autres il n'en est pas question.

La projection des bras et des jambes lors de la marche n'est signalée que dans 2 cas de Fahn sur l'ensemble de la littérature. Elle n'existe pas dans nos observations.

Il n'est fait mention de dysmétrie ou d'hypermétrie dans aucun cas de la littérature et ces signes ne sont pas non plus retrouvés dans nos observations.

Cependant, on doit remarquer qu'un tremblement intentionnel (d'ailleurs toujours associé à un tremblement de repos) a été noté 5 fois (n°4 d'Adams, n°1-3-4 d'Andrew, n°2 de Borit). Il est absent dans nos observations.

Une ataxie est notée dans 2 cas (n°5 de Takey, n°4 d'Adams) son absence est notée dans 2 cas (n°2 de Takey, n°2 de Borit).

Une adiadicocinésie est mentionnée dans 4 cas de la littérature (n°4 de Takey, n°1-2-3 d'Andrew) son absence est spécifiée dans 2 (n°2-4 d'Adams). Elle est absente dans nos observations

Un trouble de l'équilibre est retrouvé dans 6 cas (n°5 de Takey, n°2 d'Andrew, n°2 de Borit, les 3 cas de Fahn) et dans notre 2ème observation personnelle. Mais ce trouble de l'équilibre n'est pas forcément de type cérébelleux, il paraît souvent être le fait de la difficulté à la marche, due à la rigidité des membres inférieurs, à l'akinésie avec chute et propulsion. De même, la démarche chancelante notée dans 4 cas de la littérature (n°4-5 de Takey, n°2 d'Andrew, n°1 de Rajput) où l'on ne parle ni d'élargissement du polygone de sustentation ni de projection des bras et des jambes, ne semble pas relever d'une atteinte cérébelleuse.

L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE s'ajoute au syndrome cérébelleux et au syndrome pyramidal avec troubles sphinctériens pour distinguer la D.S.N de la maladie de Parkinson.

En fait, elle n'est notée que dans 4 cas de la littérature. Son absence est spécifiée dans 3 cas. Mais sur les 4 cas d'hypotension orthostatique, 2 sont apparus à la suite du traitement à la L Dopa et ont régressé

avec la diminution de la posologie (n°3 de Rajput, n°1 de Boudin).

Il en reste donc 2 comportant une hypotension orthostatique inhérente au syndrome (n°4 de Takey, cas de Jellinger). Ces 2 cas posent le problème diagnostique avec le syndrome de Shy et Drager que nous verrons dans un prochain chapitre.

Dans nos observations personnelles, il n'y a pas d'hypotension orthostatique sauf dans le 3ème cas où elle est secondaire au traitement à la L Dopa.

L'ETAT PSYCHIQUE est mentionné dans 20 cas. Dans 12 il est intact (n°2-3-4 de Takey, n°4 d'Adams, ,n°4 d'Andrew, n°1-2 de Rajput, n°1 de Boudin les 3 cas de Fahn, le cas de Barré).

On relève un cas de démence (n°3 d'Adams) et 7 cas d'altération de l'état psychique avec essentiellement un état dépressif dont on peut penser qu'il est pour une part réactionnel au handicap physique (n°7 de Takey, n°1 d'Adams, n°2-3 d'Andrew, n°2 de Borit, le cas de Trotter, n°2 de Boudin) comme dans la maladie de Parkinson.

Dans nos 4 observations, l'état psychique reste normal.

L'atteinte psychique n'est donc pas en rapport avec celle que l'on retrouve dans l'ophtalmoplégie supranucléaire ou l'AOPC.

UNE INSOMNIE est notée dans 1 cas de la littérature où elle est suivie de somnolence (n°3 d'Adams).

Une insomnie est polygraphiquement enregistrée dans nos 1ère et 4ème observations, ainsi que nous le verrons plus en détail dans un chapitre ultérieur.

Donc on peut résumer ainsi le syndrome clinique :

- ABSENCE D'ANTECEDENT NEUROLOGIQUE personnel ou héréditaire
- DUREE moyenne de 4 à 5 ans.
- RIGIDITE plastique dans tous les cas ; sévère avec contraction dans 60 % des cas.
- AKINESIE dans tous les cas avec faciès figé, troubles de l'écriture.
- TROUBLES DE LA MARCHE dans tous les cas ; avec chutes, évoluant vers l'état grabataire.
- ALTERATION DE LA PAROLE dans tous les cas, avec dysphonie et DYSARTHRIE fréquentes, puis incapacité de parler.
- TROUBLES DE LA DEGLUTITION avec fausses routes alimentaires fréquentes.
- TREMBLEMENT DE REPOS absent dans 50 % des cas.
- SYNDROME PYRAMIDAL : B.B.K dans plus de 60 % des cas
- TROUBLES SPHINCTERIENS dans plus de 50 %.
- Il n'y a pratiquement pas de SYNDROME CEREBELLEUX
- Il n'y a pas d'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE, sauf dans 1 cas/40.
- L'ETAT PSYCHIQUE est normal
- Les TROUBLES OCULOMOTEURS sont pratiquement absents
- Les enregistrements polygraphiques montrent une PERTURBATION DU SOMMEIL.

ASPECTS NEUROPATHOLOGIQUES

Considérons les aspects anatomopathologiques qui, outre l'atteinte du Locus niger retrouvée dans la maladie de Parkinson, comportent une lésion importante du putamen, ce qui a fait dire à Adams que la dégénérescence nigro-striatale se situait entre la chorée et la maladie de Parkinson sur le plan neuropathologique. Les autres structures lésées le sont de façon beaucoup moins constante et plus minime.

Nous verrons très rapidement les données de l'autopsie générale, pour examiner les aspects neuropathologiques macroscopiques puis microscopiques en commençant par les noyaux gris centraux, le Locus niger et les autres structures nerveuses. Nous examinerons enfin les pigments putaminaux.

A L'AUTOPSIE GENERALE, on note une pneumonie dans 17 cas sur 37 colligés de la littérature et dans notre 2ème cas personnel. Cette forte proportion d'atteinte pulmonaire terminale est un élément en faveur d'une défaillance respiratoire d'origine centrale.

Dans 6 cas de la littérature, on note une pyélonéphrite ; cette atteinte relativement fréquente est en relation avec les troubles sphinctériens.

I - DONNEES NEUROPATHOLOGIQUES MACROSCOPIQUES

Les données neuropathologiques macroscopiques des noyaux gris centraux sont de loin les plus importantes. Mais avant, nous verrons rapidement l'aspect externe du cerveau.

L'examen externe du système nerveux ne montre pas d'anomalie significative sinon une légère atrophie corticale cérébrale dans 8 cas dont : 4 atrophies frontales (2ème et 4ème cas d'Andrew, cas n°3 Rajput, cas de Barré), 1 atrophie pariétale et occipitale (cas n°1 Borit), 1 atrophie temporale et pariétale droite (n°1 d'Andrew) et 2 sans localisation précisée (n°2 Borit - n° 3 Adams).

Ces atteintes sont pratiquement négligeables d'ailleurs dans nos 2 observations personnelles, aucune atrophie corticale n'est notée. De même la substance blanche sous-jacente ne paraît pas lésée.

En ce qui concerne les noyaux gris centraux, nous verrons dans l'ordre le Noyau caudé, le Putamen, le Pallidum, le Thalamus et les noyaux sous-thalamiques.

L'état macroscopique du NOYAU CAUDE est spécifié dans 13 cas de la littérature. Il est anormal dans 10 cas avec un aspect aminci dans 7 (n°3 Adams n°2 Rajput, cas Trotter, cas Koeppen, cas Jellinger, Gray, Sharpe) un ramollissement de sa partie latérale (cas de Stochdorph) ou ventro-latéral (cas n°3 de Takey) le corps des noyaux caudés étant plus atteint que leur tête (cas n°1 d'Adams).

Dans nos observations personnelles, de même que dans 3 cas de la littérature (n°2 Adams, Barré- Stochdorph), le noyau caudé paraît normal. On peut donc considérer que son aspect est très modérément altéré dans l'ensemble, surtout si on le compare à celui du néostriatum.

En effet, le PUTAMEN paraît macroscopiquement anormal dans 32 cas sur 33 de la littérature où son état est spécifié.

Il s'agit d'une importante atrophie bilatérale du putamen avec état lacunaire et une coloration gris jaunâtre dans 21 cas (n°1-5-7 de Takey - n°1-2-3-4 d'Andrex les 3 cas de Fahn, n°2-4 d'Adams, n°1-3 de Rajput n°1 de Boudin, le cas de Barré, Trotter, Mayo, Jellinger, Gray, Stochdorph) ou seulement d'une atrophie avec ramollissement des putamens dans 3 cas (n°4 de Takey- ^{cas Sharpe} n°2 Rajput) ou encore simplement dans le cas 2 de Boudin d'une coloration gris verdâtre bilatérale.

Dans 7 cas, l'atteinte est localisée. Dans 6 il s'agit d'un ramollissement de la partie postéro-latérale des 2 putamens avec une légère coloration brunâtre (n°1-2 de Borit - n° 2-3-5 de Takey - n° 1 d'Adams) et dans le cas de Koeppen on précise que l'atrophie respecte le pôle antérieur et postérieur.

Donc, dans 29 cas de la littérature sur 32 considérés, la coloration gris jaunâtre est notée et dans 31 il y a une atrophie bilatérale du putamen avec état lacunaire ; la partie postéro-latérale serait la plus atteinte.

Dans nos observations anatomo-cliniques, la lère présente "des 2 côtés une nette décoloration gris-verdâtre des putamens très atrophiés", tandis que la 2ème ne montre "qu'une atrophie vaguement brônatre restant discrète".

Nos observations personnelles concordent donc avec les données de la littérature.

L'état macroscopique du PALLIDUM est spécifié dans 13 cas de la littérature. Il paraît normal dans 3 (n°2-3 de Rajput, cas Barré) et anormal dans 10. Il s'agit d'une atrophie bilatérale simple du segment externe dans 6 cas (n°1-5-6 de Takey, ^{Sharpe} cas Mayo, Gray) ou accompagnée d'une décoloration dans 3 (n°1-4 d'Adams, cas Trotter). Il est pauvre en myéline dans le segment externe et interne dans le 2ème cas d'Adams.

Dans nos observations personnelles, son aspect est normal.

Dans l'ensemble, l'aspect macroscopique du pallidum est donc beaucoup moins altéré que celui du putamen. L'altération semble prédominer dans le segment externe.

Dans aucun cas de la littérature l'aspect macroscopique du THALAMUS et des NOYAUX SOUS THALAMIQUES n'est considéré comme anormal ; il en est de même dans nos observations personnelles. (les lésions de la thalamotomie étant exclues)

L'état du LOCUS NIGER est spécifié dans 25 cas de la littérature où sont relevées des anomalies : dépigmentation bilatérale légère ou minime dans 8 cas (cas 1 de Rajput, cas 1 de Borit, n° 1-2 de Boudin , n°1-4-7 de Takey et le cas de Trotter), sévère dans 3 (cas Koeppen, Mayo et n°2 : de Rajput), assez nette dans les 4 cas d'Andrew et d'intensité non spécifiée dans 8 cas (n°5-6 de Takey, n°2-3-4 d'Adams, n°3 de Rajput, cas de Stochdorph).
On remarque enfin dans 3 cas que la dépigmentation bilatérale est localisée dans les 2/3 externes du Locus niger (n°1-3 de Takey, n°1 d'Adams).
Sharpe.

Donc, à l'examen macroscopique du Locus niger, si la dépigmentation est retrouvée dans tous les cas, elle est le plus souvent légère et très rarement sévère (3cas/25) enfin elle serait plus marquée dans les 2/3 externes.

Dans nos observations personnelles, il est à peu près normalement coloré dans la lèvre ou "décoloré de façon modérée" dans la 2ème ce qui confirme les données de la littérature.

L'altération du LOCUS COERULEUS est notée dans 9 cas de la littérature mais nous n'avons pas trouvé de cas où il soit expressément décrit comme anormal.

Dans 5, il est sévèrement dépigmenté des 2 côtés (n°3-6 de Takey, n°1 d'Adams, cas de Koeppen, Mayo). Dans 4 autres il l'est modérément (n°1-3 d'Andrex, n°4 de Takey, cas de Sharpe).

On remarque une diminution de volume DU PONT sur sa base, dans 3 cas de la littérature (n°4-5-6 de Takey) de même que dans notre 2ème observation personnelle.

L'état de l'OLIVE BULBAIRE est spécifié dans 6 cas dont 3 où elle paraît normale (n°1-2-3 de Takey) et 3 où elle est atteinte . On n'en fait pas mention dans nos observations. Il faut donc considérer que l'altération de l'olive bulbaire à l'examen macroscopique n'est pas manifeste.

Au niveau du CERVELET sur 15 cas où l'état du cortex et de la substance blanche est spécifié, il est normal dans 10 et altéré dans 5 dont 2 cas d'atrophie diffuse mais minime (n°4-5 de Takey) et les 2 cas de Fahn et celui de Gray où elle est plus marquée.

Dans nos observations personnelles, il n'est pas fait mention de l'aspect macroscopique du cervelet.

Sur 6 cas de la littérature, l'aspect des PEDONCULES CEREBELLEUX est spécifié : dans 4 il paraît normal. Le pédoncule cérébelleux moyen est aminci dans le 6ème cas de Takey et le pédoncule cérébelleux supérieur est réduit

de volume dans le 4ème cas de Takey.

Aucune altération du noyau dentelé, du noyau du toit de même que de la moelle épinière n'est retenue sur l'ensemble de la littérature et de nos observations personnelles

Parmi les 38 cas colligés, les structures nerveuses dont l'aspect macroscopique paraît anormal sont donc, par ordre de fréquence décroissante, les suivantes :

- Le putamen : 34 cas sur 34
- Le locus niger : 27 cas sur 27
- Le locus coeruleus : 9 cas sur 9
- Le pallidum : 10 cas sur 13
- Le noyau caudé : 10 cas sur 15
- Les pédoncules cérébelleux : 5 cas sur 9
- Le cortex cérébelleux : 5 cas sur 15
- Le pont : 4 cas sur 37

- Le thalamus, les noyaux sous-thalamiques, noyaux dentelés, noyaux du toit, la moelle sont macroscopiquement normaux.

II - DONNEES NEUROPATHOLOGIQUES MICROSCOPIQUES

Considérons les aspects histologiques des noyaux gris centraux. Nous verrons d'abord le noyau caudé puis le putamen, le pallidum, le thalamus et enfin les noyaux sous thalamiques.

Le NOYAU CAUDE paraît peu lésé. Sur 24 cas de la littérature où son état histologique est spécifié, une altération est notée dans 18 cas (70 %) dont 2 (10 %) où il y a une gliose légère seule (n°1 d'Andrew, n°4 de Takey) et 16 (60 %) où il y a une perte neuronale minime bilatérale associée à une gliose modérée dont 8 cas où l'atteinte est diffuse ou sans localisation précisée (n°3 d'Adams, n°2 d'Andrew, n°2-3 de Rajput, n°1 de Borit, n°7 de Takey, cas de Trotter et de Gray) et 8 où l'atteinte est localisée : dans 5 cas à la région dorsolatérale (n°3 de Takey, partie antérieure et dorsale ; n°5-6 de Takey, bord dorso-latéral ; cas de Koeppen et de Stochdorph, partie latérale) et dans 3 à la zone ventrolatérale (n°1 d'Adams, partie inféro-latérale ; cas de Jellinger partie ventrale et intermédiaire, cas de Sharpe).

Dans nos observations personnelles le noyau caudé est indemne.

Il n'y a pas d'atteinte du noyau caudé dans 8 cas sur 25 où son état est précisé ; dans les 18 (70 %) où il est atteint, c'est de façon minime et souvent localisée à la partie dorso-latérale.

En ce qui concerne le PUTAMEN, dans 36 cas de la littérature, sur 36 colligés, l'architecture y est presque complètement détruite et remplacée par un réseau assez dense d'astrocytes et une microglie diffuse, les neurones les plus affectés étant les petits neurones tandis que quelques gros neurones sont encore inaltérés.

Dans 30 cas, les petits neurones du putamen ont totalement disparu dans les zones lésées où il persiste quelques grands neurones.

Une prolifération capillaire y est notée dans 8 cas (n° 4-5-6-7 de Takey - n° 1-2 de Borit - n° 1-2 de Boudin).

En outre, de nombreux dépôts pigmentaires parsèment le putamen, nous le verrons ultérieurement.

L'atteinte du putamen est globale ou sans localisation précisée dans 24 cas (n°1-3-4 d'Adams, 1-2-3 d'Andrew - 1-2-3 de Rajput - 7 de Takey, cas de Trotter, de Koeppen, 2 cas d'Izumi, 2 cas de Boudin, 3 cas de Fahn, cas de Stochdorph, de Jellinger de Greer, Mayo et Gray).

Dans 3 cas cette lésion est retrouvée sur l'ensemble du putamen mais prédominante soit dans la région dorso-latérale (n° 4 d'Andrew) ; soit dans les 2/3 antérieurs (cas de Barré) soit dans les 2/3 postérieurs (n°5 de Takey).

Dans 7, l'atteinte est localisée uniquement dans la partie dorso-latérale antérieure et la partie postérieure allant des 3/4 postérieurs dans 3 cas (n° 1-2 de Borit - n°4 de Takey) aux 2/3 postérieurs dans 3 autres (n°1 3-6 de Takey) et au 1/3 postérieur dans le 2ème cas de Takey. L'atteinte est limitée à la partie dorso-latérale dans le 2ème cas d'Adams, le cas de Sharpe.

En ce qui concerne nos observations personnelles, dans la lère "l'atteinte est globale surtout massive dans la partie postérieure où les fibres striopallidales sont mal colorées et graciles, la déperdition neuronale est très importante frappant petits et grands neurones avec une gliose astrocytaire réactionnelle intense et une discrète hyperplasie capillaire. De nombreux dépôts pigmentaires parsèment le putamen".

Dans la 2ème, "l'atteinte est d'intensité moyenne dans la partie postérieure prédominant dans le segment dorsal et respectant la partie antérieure. Les fibres striopallidales sont pâles et minces, la dépopulation neuronale et la réaction gliale sont importantes avec quelques dépôts pigmentaires".

Nos 2 observations confirment bien les données de la littérature avec déperdition neuronale massive concernant surtout les petits neurones, une gliose réactionnelle intense, des dépôts pigmentaires. Cette lésion est étendue à l'ensemble du putamen mais surtout marquée à la partie postérieure et dorsale, ou respectant la partie antérieure. Les pigments présents dans ce putamen lésé feront l'objet d'une étude spéciale ultérieure.

Le PALLIDUM présente une altération dans tous les cas colligés de la littérature où son état histologique est spécifié, à savoir 26 cas dont 6 ne présentent qu'une légère réaction gliale, associée dans 6 cas à une rarefaction des fibres striopallidales et dans 10 à une légère perte neuronale. Il reste 4 cas où la lésion n'est pas définie.

Parmi ces 26 cas où le pallidum présente une altération, celle-ci est limitée au segment externe dans 20 cas, soit réduite à une gliose minime dans 3 (n°2 de Takey - n°1 de Rajput, cas de Greer) ou à une gliose avec réduction des fibres striopallidales dans 6 (n°3-4-6 de Takey - n°1-2 de Boudin ^{cas Sharpe}) soit comportant en plus de ces lésions une minime perte neuronale dans 8 (n°1-5-7 de Takey - n°1-2 d'Adams - n°1 d'Andrew, cas Mayo, Barré) enfin dans 3 cas cette atteinte du segment externe n'est pas définie (cas de Trotter, Jellinger et n°2 de Borit).

Dans les 6 cas où l'atteinte pallidale n'est pas localisée, sinon diffuse, elle se réduit à une légère gliose dans 3 cas (n° 2-3 d'Andrew et n°3 de Rajput), celle-ci étant associée à une perte neuronale modérée dans 2 cas (n°4 d'Adams, cas de Gray) enfin l'altération n'est pas définie dans le 3ème cas d'Adams.

Dans nos observations personnelles, le pallidum est discrètement gliosé dans son segment externe. Elles confirment donc les données de la littérature.

L'altération du pallidum, si elle est constante, reste donc très minime et localisée au segment externe, sinon au bord externe, comme une extension secondaire limitée de la lésion putaminale.

L'ANSE LENTICULAIRE paraît fine et pâle en préparation myélinique dans les 8 cas où son état histologique est précisé (n°1-3-4-5-6 de Takey - n°1 d'Adams - n°1-2 de Boudin).

L'état histologique du THALAMUS est précisé dans 18 cas de la littérature : 9 où il y a une absence de lésion (n°1-2-4-5-6 de Takey - n°1-2 de Boudin - n°1 d'Andrew - cas Barré) 5 où la lésion est la conséquence de la thalamotomie curative (n°3 Takey - n° 2-3-4 d'Andrew ^{cas Sharpe}), enfin 4 où l'altération n'est pas iatrogène. Parmi ces 4 derniers, 3 présentent un léger degré de perte cellulaire et de gliose dont la topographie est variable au sein du thalamus : il peut s'agir des noyaux dorso-médian et ventro-latéral (N°1 d'Adams) du noyau centro-médian (cas de Koeppen) de l'ensemble du thalamus (n°1 de Borit). Enfin, dans le 2ème cas de Borit, le noyau centro-médian ne présente qu'une légère gliose.

Dans nos observations personnelles le thalamus est normal, ce qui confirme la rareté de l'atteinte thalamique qui, quand elle existe, est à la fois

très minime et non systématisée quant à sa topographie.

L'examen microscopique des NOYAUX SOUS THALAMIQUES est notifié dans 19 cas de la littérature dont 8 où ils paraissent normaux (n° 1-2-3-4-5-6 de Takey - n° 1-2 de Rajput) et 11 où ils présentent une altération. Celle-ci est globale ou non localisée dans 5 cas comportant une très légère déperdition neuronale (cas de Gray - n° 1-2 d'Adams, ^{cas de Sharpe} n° 1 d'Andrew). Elle concerne exclusivement le corps de Luys dans 4 cas, avec une légère atrophie et une discrète gliose (n° 3-4 d'Adams, n° 3 d'Andrew - n° 2 de Boudin).

Dans 2 cas elle est localisée uniquement au noyau rouge avec une gliose discrète de la capsule (n° 1 de Boudin, cas de Barré).

Dans nos 2 observations, le noyau rouge et le corps de Luys sont normaux.

Donc, au total, l'atteinte des noyaux sous thalamiques est notée dans 11 cas sur 21, mais elle reste très minime, souvent limitée à une discrète gliose. Le corps de Luys semble 2 fois plus souvent altéré que le noyau rouge.

L'atteinte du LOCUS NIGER est trouvée dans 35 cas de la littérature sur 35 où son état histologique est précisé.

Il montre une perte marquée de ses neurones pigmentés dans 34 cas avec une gliose astrocytaire concomitante. Des amas de mélanine extraneuronale sont vus dans la zone lésée, en particulier autour des vaisseaux, ainsi que dans les macrophages dans 22 cas (sur 22 où cet aspect est précisé). On ne trouve ni corps de Lewy ni dégénérescence neurofibrillaire dans 18 cas (sur 19 où cet aspect est précisé).

Dans 28 cas, l'atteinte concerne l'ensemble du Locus niger dont 20 où la localisation n'est pas définie (n° 7 de Takey - n° 2-3-4 d'Adams, n° 2-3-4 d'Andrew - n° 2-3 de Rajput, 3 cas de Fahn, n° 1 de Borit - n° 1 d'Izumi n° 2 de Boudin, cas Barré, Stochdorph, Greer, Mayo et Gray) et 8 où elle est précisée :

- dans 1 cas (n° 1 d'Adams) la pars compacta, la pars réticulata et la pars latéralis sont atteintes de façon égale.

- dans 2 (n° 1 de Takey - n° 1 de Boudin) la lésion domine dans la pars compacta

- dans 4 (n° 5 de Takey - n° 1 d'Andrew - n° 2 de Borit - cas Trotter) c'est la pars latéralis qui est la plus affectée.

- dans 1 (n° 3 de Takey) ce sont les zones compacta et réticulée.

L'altération est limitée à une partie du locus niger, le reste étant intact, dans 7 cas : Il s'agit de la pars compacta seule dans 4 cas (n° 2-4 de Takey - n° 1 de Rajput - cas Jellinger) de la pars compacta et de la pars réticulata dans le 6ème ^{cas Sharpe} cas de Takey et de la pars compacta et latéralis pour Koeppen.

Donc sur 15 cas où l'atteinte est localisée, elle concerne :

- la pars compacta dans 11 (dont 4 où elle y est exclusive)
- la pars latéralis (6cas)
- la pars reticulée (4 cas)
- Dans 3 cas celle-ci est intacte.

Nos observations personnelles confirment les données de la littérature. Dans la première les pars compacta et lateralis sont les plus atteintes avec une raréfaction neuronale moyenne, d'assez nombreux neurones dépigmentés, une gliose et des amas mélaniques libres. La pars reticulata est discrètement spongieuse.

Dans la 2ème, l'atteinte est massive, avec une dépopulation neuronale considérable de la pars latéralis, les neurones sont dépigmentés, il y a une gliose astrocytaire avec de nombreux amas mélaniques libres. Dans la pars reticulata les neurones sont même conservés, bien pigmentés. Il n'y a pas de corps de Lewy ni de dégénérescence neurofibrillaire.

L'atteinte du Locus niger paraît donc constante avec perte de neurones pigmentés, dépigmentation des neurones restants, présence de mélanine extra-neuronale, absence de corps de Lewy et de dégénérescence neurofibrillaire. L'atteinte est diffuse et globale ou prédominante le plus souvent dans la pars compacta ou dans la pars latéralis, parfois dans la pars reticularis.

L'état histologique du LOCUS COERULEUS est spécifié dans 18 cas de la littérature avec une atteinte dans 15 cas (80 %) comportant dans 12 (65 %) une perte de neurones pigmentés, une dépigmentation avec une réaction gliale, dans 8 des dépôts de pigments extra-neuronaux (n° 1-2 de Boudin - cas Koeppen n°4-6 de Takey - n°1 Rajput - n° 4 d'Andrew et cas Trotter) et une absence de corps de Lewy et de dégénérescence neurofibrillaire notée dans 5 cas (n°1 d'Adams - n°1 d'Andrew - n°1-2 de Boudin -cas Mayo).

L'atteinte est assez sévère, notamment la perte de neurones pigmentés (n°1 d'Adams, n°1-2 de Boudin, cas Koeppen), elle est modérée dans 7 (n°3 4-6 de Takey - n° 1-2-3 de Rajput, cas de Mayo). La population neuronale est presque normale dans 3 cas avec quelques dépôts pigmentaires (n° 4 d'Andrew, cas de Trotter), une dépigmentation légère (N° 3 d'Andrew).

Dans nos observations personnelles, la 1ère présente une dépigmentation discrète à 20 % avec quelques dépôts mélaniques extra-cellulaires et la 2ème montre une perte neuronale estimée à 20 %.

On peut donc dire que si l'atteinte du locus coeruleus paraît fréquente (85 %) elle est le plus souvent modérée avec une perte de neurones pigmentés, des pigments extra-cellulaires, absence de corps de Lewy et de dégénérescence neurofibrillaire.

Dans 18 cas de la littérature l'état des NOYAUX DU PONT a été précisé. Une altération de ces noyaux y est trouvée dans 15 cas (84 %) comprenant une perte neuronale dans 12 (66 %) dont 6 (30 %) où il s'agit d'une légère déperdition neuronale avec une faible réaction microgliale et une minime hyperplasie astrocytaire des noyaux médians et para-médians (n°2-3-4-5 de Takey - Sharpe n°2 d'Adams) ; dans 6 autres (36 %) il s'agit d'une perte neuronale assez sévère avec réaction gliale (2 cas de Fahn, cas de Gray, n°6 de Takey, n°1 de Boudin, n°4 d'Adams). Enfin, dans 3 cas (18 %) une légère gliose seule est trouvée dans les noyaux du pont, notamment le raphé (n°1 d'Adams, n°2 de Boudin, n°7 de Takey).

Dans nos observations personnelles, la 1ère ne montre pas de lésion des noyaux du pont ; la 2ème présente une légère raréfaction neuronale.

Donc, l'état des noyaux du pont est normal ou peu altéré dans 11 cas (55 %) et assez sévèrement altéré dans 6 (36 %) qui font poser le problème diagnostique avec l'AOPC.

Les préparations myéliniques au niveau du pont ont permis de préciser l'état des FIBRES TRANSVERSES dans 10 cas de la littérature dont 7 (70%) présentent une démyélinisation plus ou moins marquée avec une légère réaction gliale (diminution de volume n°5 de Takey) (n°3-4-5-6 de Takey - n°1 d'Adams - n°1 de Boudin, cas de Sharpe).

Dans nos observations personnelles, la première ne présente pas d'altération, tandis que la 2ème montre une discrète pâleur et une relative gracilité des fibres transverses qui présentent donc une démyélinisation plus ou moins nette dans 8 cas sur 11 où leur état est spécifié.

L'état du pédoncule cérébelleux moyen est précisé en préparation myélinique dans 10 cas de la littérature dont 6 présentent une certaine démyélinisation (n°4-5-6-7 de Takey - n°1 de Boudin - n°4 d'Adams).

L'état du pédoncule cérébelleux inférieur est précisé dans 7 cas dont 2 montrent une certaine pâleur des fibres (n°4-5 de Takey).

Dans notre 1er cas, on ne note pas d'altération du pédoncule cérébelleux inférieur.

Dans 6 cas, l'état histologique du pédoncule cérébelleux supérieur est précisé, dans un seul (n°3 de Takey) on note une démyélinisation.

Enfin, l'atteinte des faisceaux descendants n'est notée que dans un cas (n°2 d'Adams) où il s'agit d'une démyélinisation, sur 4 où son état nous est donné.

Donc, en préparation myélinique, les structures nerveuses du pont les plus souvent atteintes sont les fibres transverses, 8cas/11 et les pédoncules cérébelleux moyens, 6cas/10, posant le problème diagnostique avec l'AOPC.

On peut considérer d'autre part que l'atteinte des P.C.S, des P.C.I et des fibres descendantes est négligeable.

Au niveau du BULBE RACHIDIEN, l'état histologique de l'OLIVE BULBAIRE nous est donné dans 23 cas de la littérature dont 13 (60 %) présentent une atteinte variable consistant en une perte neuronale avec gliose dans 12 cas (55 %) dont 5 (25 %) où la déperdition neuronale est sévère (n°5-6 de Takey - 2 cas de Fahn, cas de Gray) et dont 7 (environ 30 %) où elle est légère (n°1 2-4 d'Adams - n°1 de Boudin - N°2 de Rajput - ^{cas de Sharpe} n°4 de Takey). Dans un cas (environ 5 %)(n°1 de Boudin) il existe une gliose seule.

En préparation myélinique, l'état de l'olive bulbaire nous est précisé dans 9 cas dont 3 montrent une pâleur modérée des fibres entourant l'olive (n°4-6 de Takey - n°1 d'Adams).

Dans nos 2 observations : l'olive bulbaire est normale dans la 1ère tandis que dans la 2ème il y a une discrète perte neuronale bilatérale estimée à 20 %.

L'altération de l'olive bulbaire représente donc globalement 50 % des cas (13/25) dont 8 où la perte neuronale est légère et 5 (20%) où elle est marquée, évoquant le diagnostic d'AOPC ce que nous envisagerons ultérieurement.

En ce qui concerne les noyaux des nerfs crâniens, l'état du NOYAU DORSAL DU VAGUE est précisé dans 16 cas de la littérature dont 6 présentent une atteinte avec légère déperdition de cellules nerveuses (n°1-2 de Rajput n°1 d'Adams - n°1 de Boudin, cas de Koeppen et Jellinger).

Dans nos 2 observations personnelles, le noyau dorsal du vague est intact dans la 1ère et il est le siège d'une discrète perte neuronale bilatérale estimée à 20 % dans la deuxième.

Donc dans 7 cas sur 18 (40 %) il y a une légère perte neuronale dans le noyau dorsal du vague.

L'état des noyaux du GRAND HYPOGLOSSE est précisé dans 10 cas dont 2 montrent une atteinte avec perte neuronale très légère (n°1 d'Adams) ou notable (n°2 de Borit).

Il n'y a qu'une discrète perte neuronale dans notre 2ème observation.

Sur 10 cas où leur état est mentionné, les noyaux du glossopharyngien et du VIII^{ne} sont altérés que dans un seul cas (n°1 d'Adams) où il y a une très légère perte en cellules nerveuses.

L'état des PYRAMIDES BULBAIRES nous est donné dans 10 cas dont 5 présentent une démyélinisation (n°3-4-5-6 de Takey - n°1 d'Adams).

Au niveau du cervelet, l'état histologique du CORTEX CEREBELLEUX est précisé dans 22 cas de la littérature dont 17 (80 %) montrent une perte variable de cellules de Purkinje avec astrocytose de Bergmann correspondante. La perte cellulaire est discrète dans 12 cas (55 %) (n°1-3-4-7 de Takey - Sharpe n°1-4 d'Adams - n°1 d'Andrew - n°1 de Boudin - n°1 d'Izumi - n°2 de Rajput cas de Koeppen) et marquée dans 5 (25 %) (n°5-6 de Takey - 2 cas de Fahn - cas de Gray).

La topographie de l'altération au sein du cortex n'est pas précisée dans 13 cas /17. Dans 4 par contre on nous indique que la perte de cellules de Purkinje est localisée au Vermis, marquée dans 2 cas (n°5-6 de Takey) et légère dans 2 autres (n°1-3 de Takey).

La préparation myélinique nous donne l'état de la substance blanche dans 11 cas dont 9 (80 %) où il y a une démyélinisation, non localisée dans 3 cas (n°4 d'Adams - n°1 d'Izumi^{cas Sharpe}), prédominante vers les pédoncules dans 4 (n°4-6-7 de Takey - n°1 de Boudin) ou dans le vermis dans 2 (n°5 de Takey - n°1 d'Adams).

Dans nos observations personnelles, il n'y a pas de perte de cellules de Purkinje et la substance blanche hémisphérique est indemne dans le 1er cas ; dans notre 2ème observation, il y a une pâleur myélinique symétrique de l'album des hémisphères et des aires de déperdition neuronale disséminées au niveau de la couche des cellules de Purkinje.

Donc dans 70 % des cas (18/24) où son état est spécifié, le cortex cérébelleux présente une perte de cellules de Purkinje, le plus souvent légère et de topographie diffuse ou indéterminée (dans 13 cas), parfois marquée (dans 5 cas soit 30 % des cas lésés) posant le problème diagnostique avec l'AOPC comme nous le verrons plus loin. La topographie des lésions est parfois définie (dans 4 cas soit environ 25 % des cas altérés) concernant alors le vermis.

L'état des NOYAUX DENTELES nous est donné dans 11 cas de la littérature dont 5 montrent une atteinte consistant dans 4 cas en une légère déperdition de cellules nerveuses avec une réaction gliale (n°3-4 d'Adams - n°2 de Rajput, cas de Koeppen) et dans 1 cas en une réaction gliale isolée (n°1 de Boudin).

La substance blanche entourant le noyau dentelé est intacte dans tous les cas où son état est mentionné : 5 cas de la littérature (n°4-5-6-7 de Takey - n°1 de Boudin).

Dans nos observations personnelles, le noyau dentelé est normal. Son atteinte est retrouvée globalement dans 40 % des cas, elle est minime.

On retrouve donc une altération olivo-ponto-cérébelleuse assez marquée dans 25 % et légère dans 30-40% des cas spécifiés, environ.

En ce qui concerne LA MOELLE EPINIERE, nous considérerons les cornes antérieures, les cornes latérales ou tractus intermedio-latéralis (T.I.L), puis en préparation myélinique les faisceaux pyramidaux croisés (ou cordons latéraux) et directs (ou cordons antérieurs).

L'état des CORNES ANTERIEURES est précisé dans 9 cas de la littérature, il est normal sauf dans 1 cas où il y a une perte de neurones surtout dans le groupe médian avec gliose astrocytaire (n°2 de Borit).

Dans nos 2 observations personnelles, il y a une discrète dépopulation neuronale des cornes antérieures qu'on retrouve donc dans 3 cas sur 11 décrits, soit moins de 30 %.

Dans 9 cas de la littérature, l'état des CORNES LATERALES ou TIL nous est décrit avec , dans 2 cas, une perte de neurones et une gliose minime (n°1 de Boudin) ou plus marquées (n°2 de Borit).

Nos 2 observations ne montrent aucune altération du TIL qui est donc atteint dans 2cas/11 soit moins de 20 % et de façon assez nette dans moins de 10 %, ce qui peut constituer un élément de diagnostic différentiel avec le syndrome de Shy et Drager.

Les FAISCEAUX PYRAMIDAUX CROISES ou cordons latéraux, sont décrits dans 11 cas de la littérature dont 5 où ils sont normaux et 6 où ils présentent une démyélinisation bilatérale avec réaction gliale (n°3-4-5-6 de Takey - n°1 d'Adams - n°2 de Borit).

L'état des FAISCEAUX PYRAMIDAUX DIRECTS ou cordons antérieurs nous est donné dans 10 cas qui font partie des 11 où les cordons latéraux sont décrits. D'autre part, les 5 cas où l'on note une démyélinisation des cordons antérieurs sont inclus dans les 6 qui présentent une altération des cordons latéraux.

Dans nos 2 observations personnelles, les faisceaux pyramidaux directs et croisés sont intacts.

Ils sont donc démyélinisés dans 50 % environ des cas décrits.

EN CONCLUSION :

Le centre nerveux le plus souvent atteint est LE PUTAMEN, toujours lésé de façon massive, avec une perte neuronale considérable, accompagnée de gliose importante et de dépôts pigmentaires hétérogènes, notamment mélanique. Cette lésion concerne le plus souvent l'ensemble du putamen avec une prédominance ou parfois une localisation limitée à la partie postérieure et dorso-latérale.

Le LOCUS NIGER est également lésé dans tous les cas avec une perte marquée de neurones pigmentaires, une réaction gliale avec des amas de mélanine extra-neuronale, mais aucun corps de Lewy ni aucune dégénérescence neurofibrillaire. l'altération concerne le plus souvent l'ensemble du locus niger mais prédomine ou est parfois localisée uniquement sur la pars compacta et la pars lateralis.

Le PALLIDUM dans son segment externe est toujours lésé, mais de façon minime avec une simple gliose le plus souvent.

Le LOCUS COERULEUS est atteint dans 85 % des cas où il est décrit ; de façon importante dans 25 %, modérée ou très légère dans 60 %.

Le NOYAU CAUDE est atteint dans 70 % des cas décrits ; jamais de façon marquée.

Une atteinte OLIVO-PONTO-CEREBELLEUSE est assez souvent retrouvée avec :

- une altération des noyaux du pont dans 80 % des cas, sévère dans 30 %, avec démyélinisation des fibres transverses dans 70 % et des PCM dans 60 % des cas où ces structures sont décrites.

- une atteinte du cortex cérébelleux dans 70 % des cas où il est décrit, sévère dans 20 %.

- enfin une altération de l'olive bulbaire dans 50 % des cas qui la décrivent, sévère dans 20 %.

- les noyaux dentelés sont atteints de façon légère dans 40 % des cas.

Dans 40 % des cas où on le décrit, le NOYAU DORSAL DU VAGUE présente une légère perte neuronale.

LES NOYAUX SOUS THALAMIQUES sont atteints dans 50 % des cas et de façon minime :

- l'atteinte médullaire est rare et minime.

- l'état des ganglions sympathiques n'est pas défini.

Enfin, on doit ajouter que le cortex cérébral est pratiquement intact (une perte neuronale minime et diffuse étant notée dans 4 cas).

LES PIGMENTS PUTAMINAUX

L'altération essentielle qui est celle du putamen est notamment caractérisée par la présence de dépôts pigmentaires brun sombre (notés dans 25 cas de la littérature), retrouvés dans les corps astrocytaires : 11 cas (n°1-2-3-5-6 de Takey, n°3 de Rajput, n°2 de Borit, cas de Sharpe, Koeppen, Jellinger et Mayo) ; dans les neurones restants : 10 cas (n°2-3-5-6 de Takey, n°1-2-4 d'Andrew, n°1-2 de Borit, cas de Sharpe) ; ou en situation extracellulaire : 5 cas (n°2 de Takey, n°2-3 de Rajput, n°1 de Boudin, cas de Sharpe).

Ces dépôts pigmentaires semblent hétérogènes par leur morphologie et leur composition chimique. En plus des innombrables fines granulations, on trouve de grosses masses de pigment sombre plus rares et environ 20 à 50 fois plus volumineuses.

On retrouve du fer à l'intérieur de ces dépôts pigmentaires colorés au bleu sur le Perls dans 10 cas (7 cas de Takey, celui de Trotter, les 2 de Boudin).

On trouve également de la lipofushine notamment avec la coloration de Ziehl Nielsen, notée dans 5 cas (n°1 d'Adams, n°1-2-4 d'Andrew, n°1 de Boudin), mais dont l'absence n'est pas spécifiée dans la littérature. Du calcium est mis en évidence par la réaction de Von Kossa (n°2 de Borit) ou par les études spectométriques (1er cas de Boudin) qui outre le calcium mettent en évidence du fer, du soufre et des traces de phosphore, ce qui a fait conclure à des dépôts de fer et de calcium sur une matrice protéique, notamment dans les grands amas pigmentaires.

Enfin, de la mélanine est mise en évidence par les colorations de Fontana, le PAS, dans les 2 cas de Boudin, les cas de Borit et de Sharpe.

Mais, c'est Borit et Coll. qui ont fait l'étude la plus approfondie des pigments putaminaux, à partir de leurs cas, en les confrontant à des pigments connus et à ceux de "putamens témoins". Ils étudient dans un premier temps les granulations pigmentaires situées dans le péricaryon astrocytaire ou parfois dans le cytoplasme des grands neurones restants. Ils divisent ces pigments en 3 types, en fonction des réactions histochimiques avec les différentes colorations puis selon leur aspect en microscopie électronique :

LE PIGMENT DE TYPE 1, noir, est le plus répandu, il est soluble dans une solution alcoolique d'acide picrique. Il reste alors un pigment brun jaunâtre qui n'est pas autofluorescent. L'extraction de fer est douteuse. La technique de Perl's pour le fer, et celle de Von Kossa pour le calcium sont négatives, excepté pour une granulation Perls positive. La coloration au P.A.S est également négative.

Ces réactions sont celles du PIGMENT "FORMOLIQUE".

LE PIGMENT DE TYPE 2 est brun sombre et en quantité moyenne. Il est insoluble dans les solvants du pigment formolique et les réactions suivantes sont effectuées sur des coupes dont le pigment de type 1 a été extrait par l'acide picrique en solution alcoolique. Le pigment n'est pas autofluorescent. L'extraction de fer donne une coloration verdâtre à ces particules qui sont basophiles après traitement à la Toluidine. Les réactions de Perls et Von Kossa sont négatives sauf pour une granulation Perls positive. La réaction P.A.S est d'une positivité douteuse.

Ces résultats sont identiques à ceux que donne LA NEUROMELANINE.

LE PIGMENT DE TYPE 3, brun jaunâtre est le moins abondant. Il est insoluble dans les solvants du pigment formolique. Il manifeste une autofluorescence vert-jaune à la lampe à vapeur de mercure. L'extraction de fer est négative de même que les réactions de Perls, de Von Kossa. La coloration P.A.S et celle au Soudan sont positives. Un certain nombre de ces granulations ont une réaction de Ziehl-Nielsen positive.

Ce pigment type 3 est identique à LA LIPOFUSHINE dans ses réactions.

Aux granulations pigmentées situées dans le péricaryon il s'ajoute de beaucoup plus volumineux amas de pigment brunâtre plus homogène en situation extra-cellulaire, près des capillaires sanguins. Les réactions de Perls et de Von Kossa sont positives. C'est pourquoi ce pigment est identique à celui que l'on voit communément dans les noyaux gris centraux des gens âgés avec ou sans maladie neurologique.

Dans les coupes de putamens témoins, les granulations pigmentaires du péri-karyon astrocytaire sont plus clairsemées et la plupart d'entre elles sont identiques au pigment de type III c'est-à-dire la lipofushine. On trouve aussi quelques granulations similaires au pigment de type II, c'est à dire de la neuromélanine.

L'étude en microscopie électronique a été réalisée par Borit et Coll. et également par Boudin et Coll. Mais l'analyse de Borit a l'intérêt de compléter l'originalité des 3 types de pigments dans leur structure en microscopie électronique, pour les identifier plus définitivement au pigment formolique pour le type I, à la neuromélanine pour le type II, et à la lipofushine pour le type III.

Les 3 types de granulations ont deux éléments communs en microscopie électronique : une formation arrondie translucide et un élément de forme irrégulière et assez dense.

Le pigment le plus abondant, type I, comporte un élément de forme irrégulière homogène et très dense qui présente parfois des spicules. D'autre part, s'y associe une formation arrondie translucide qui contient souvent des mottes denses alignées donnant un aspect strié. En préparation sans coloration, l'élément homogène très dense reste nettement identifiable. Ce 3ème élément est morphologiquement identique au pigment "formolique".

Les amas de granulation en quantité moyenne (pigment de type II) sont aussi composés de 3 éléments, mais le 3ème au lieu d'être constitué d'un matériel homogène comme dans le pigment de type I, est de forme irrégulière avec de grosses mottes et très dense. Bref, l'aspect est identique à celui de la neuromélanine.

Le 3ème type de pigment, le moins abondant n'est constitué que des 2 premiers éléments. Les coupes non colorées montrent dans ces amas, de fines granulations dispersées. Son aspect est identique à celui de la lipofushine.

Quant aux "boules" pigmentaires, de 0,5 à 5 μ de diamètre, plus rares, elles ont en microscopie électronique un aspect similaire aux particules de fer décrites dans le noyau ventro-latéral du thalamus dans la maladie de Parkinson.

Enfin, les coupes de putamens témoins montrent un nombre considérablement plus petit d'amas de pigment. Ils sont pour la plupart identiques au pigment de type III (lipofushine) ; quelques uns contiennent un élément très dense avec de grosses mottes ressemblant à la neuromélanine.

Dans nos deux observations anatomocliniques personnelles cette hétérogénéité des pigments est retrouvée en ce qui concerne leur topographie, leur dimension et leur composition chimique.

Les colorations spéciales et l'extraction par une solution d'acide picrique met en évidence beaucoup de granules de "pigment formolique" dans le protoplasme et les prolongements des cellules gliales (dans la 1ère observation, moins dans la 2ème). Les boules homogènes de plus grande taille et extracellulaires n'en contiennent pas.

On trouve un peu de lipofushine dans les pigments granulaires par le Ziehl Nielsen, dans nos 2 observations, avec une réaction très positive dans quelques "boules" pigmentaires de notre 2ème observation.

La coloration de Fontana pour la mélanine est positive pour une partie du pigment granulaire des cellules gliales dans nos 2 observations et pour le coeur de certaines boules pigmentaires extracellulaires dans la 1ère observation. Quelques pigments mélaniques sont vus dans le noyau caudé mais absents dans le thalamus et le pallidum.

Une partie des amas mélaniques du putamen est au contact des membranes neuronales, donc sans doute dans les terminaisons synaptiques (dans notre 2ème observation).

Par ailleurs les "boules" pigmentaires extracellulaires ont une réaction Perls positive pour le fer assez souvent dans la 1ère observation et rarement dans la 2ème. La réaction de Von Kossa pour le calcium est négative dans les 2 cas.

Nos résultats histochimiques rejoignent donc l'analyse de Borit et Coll.

La présence de pigment formolique dans les lésions putaminales, en particulier dans les astrocytes, plus abondants que la neuromélanine et que la lipofushine, est caractéristique de la D.S.N car il n'est pas retrouvé dans les coupes de putamens témoins, contrairement aux deux autres types de pigment. Mais son origine reste obscure.

Quant à la lipofushine, elle est le pigment putaminal le moins abondant des cas de D.S.N, et le plus abondant dans les putamens témoins dont les pigments sont clairsemés. Elle correspond sans doute à celle que l'on retrouve normalement à ce niveau chez le sujet âgé.

Les putamens témoins n'ont que quelques granulations astrocytaires et parmi celles-ci une minorité est constituée de neuromélanine. La quantité de neuromélanine putaminale dans les cas de D.S.N est donc largement supérieure à la normale. Ceci peut nous éclairer sur la pathogénie de la D.S.N.: on sait que la mélanine est un produit de dégradation

de la Dopamine ; on sait aussi que la Dopamine est le médiateur chimique de la voie nigro-striatale ; sa biosynthèse se réalise dans le péri-karyon des neurones pigmentés de la pars compacta du Locus niger et elle est transportée par des axones jusqu'au Striatum (Moore and Coll. 1971). La presque totale absence de neuromélanine dans le putamen normal suggère que la plupart de la Dopamine qui y est transportée par la voie nigro-striatale est métabolisée par les neurones ou les cellules gliales du putamen.

L'accumulation de neuromélanine, c'est-à-dire d'un produit de dégradation de la Dopamine, semble donc due à un blocage au niveau striatal (la neuromélanine est d'ailleurs retrouvée au contact de la membrane des neurones, donc sans doute dans les terminaisons synaptiques, Cf. notre 2ème cas). Ceci implique que la lésion striatale se développe alors que la voie nigro-striatale garde encore son intégrité fonctionnelles.

Il semble donc que la D.S.N soit une forme supranigrique de Parkinson dans laquelle les lésions précèdent et dominent l'atteinte du Locus niger qui se distingue d'ailleurs de l'altération nigrique primitive, rencontrée dans la maladie de Parkinson, par l'absence de corps de Lewy et de dégénérescence neurofibrillaire.

Cette atteinte des récepteurs dopaminergiques putaminaux expliquerait le peu d'efficacité du traitement à la L Dopa.

Enfin, le fer présent dans les boules pigmentaires de nombreux cas et le calcium moins fréquemment noté, sont retrouvés dans les noyaux gris centraux des gens âgés. Mais dans beaucoup de cas de D.S.N, notamment ceux de Takey et nos 2 observations, la quantité de fer est bien supérieure à la normale.

SITUATION NOSOLOGIQUE DE LA D. S. N.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre concernant les traits cliniques et anatomopathologiques, la comparaison de la D.S.N avec la MALADIE DE PARKINSON s'impose.

Nous avons constaté que le début des 2 affections est identique mais que la mort survient 2 fois plus vite dans la D.S.N avec insensibilité souvent initiale à la thérapeutique.

Parmi les symptômes communs aux deux affections, le tremblement de repos de la D.S.N est très discret et absent dans presque 50 % des cas, par contre la composante akinéto-hypertonique et les troubles de la parole sont beaucoup plus marqués et invalidants que dans la maladie de Parkinson.

En outre, au syndrome Parkinsonien s'ajoutent des signes pyramidaux avec un signe de BBK très fréquent, plus de 60 % des cas (rare dans la maladie de Parkinson) et des troubles sphinctériens dans 50 % des cas environ (absents dans la maladie de Parkinson). On remarque également, dans 70 % des cas, des symptômes de type bulbaire ou pseudobulbaires très marqués avec dysarthrie, des troubles de la déglutition, des fausses routes alimentaires, des rires et pleurs spasmodiques (absents dans la Maladie de Parkinson).

Sur le plan neuropathologique, il y a aussi des ressemblances frappantes :

Le Locus Niger est atteint de façon importante dans tous les cas des 2 affections. La différence étant l'absence constante dans la D.S.N de corps de Lewy et de dégénérescence neurofibrillaire.

Le Locus Coeruleus est aussi lésé dans tous les cas ou presque des 2 affections mais là encore il n'y a jamais de corps de Lewy ni de dégénérescence neurofibrillaire dans la DSN.

La différence essentielle est constituée par l'atteinte putaminale primordiale et massive dans la D.S.N alors que le putamen est intact dans la maladie de Parkinson. On peut ajouter également une altération olivo-ponto-cérébelleuse souvent retrouvée (50 à 70 %) dans la D.S.N mais rarement marquée ; elle est absente dans la maladie de Parkinson.

Sur le Plan physiopathologique, la présence de pigments mélaniques putaminaux très abondants de même que l'insensibilité précoce ou initiale à la L Dopa de la DSN semble indiquer que l'atteinte porte sur les récepteurs dopaminergiques putaminaux, le Locus niger étant lésé secondairement ; alors que dans la Maladie de Parkinson il s'agirait d'une production insuffisante de Dopamine par le Locus niger lésé en premier, le striatum réagissant à l'apport thérapeutique de Dopamine.

C'est ce qu'indique également les données biochimiques plus précises par dosage histochimique in vitro ou in vivo avec le test au Probénécide qui montre une diminution de la Dopamine et de la Sérotonine métabolisées dans le striatum pour la maladie de Parkinson et de la Dopamine seule pour la D.S.N où de plus son catabolite naturel, l'H.V.A, est plus diminué, alors que la mélanine, produit de dégradation, s'accumule, montrant par là le niveau striatal de l'altération métabolique.

L'absence d'antécédents encéphalitiques dans les mois et les années qui précèdent les premiers signes dans tous les cas de DSN, nous fait éliminer un SYNDROME PARKINSONIEN secondaire. D'autre part, il n'y a pas de troubles oculomoteurs (en dehors de 2 nystagmus et d'une altération de l'élévation) dans nos 40 cas de D.S.N alors que les crises oculogyres étaient pathognomoniques de l'étiologie encéphalitique avant l'introduction des neuroleptiques.

Dans 50 à 70 % de nos cas colligés, nous avons trouvé une altération du cervelet des noyaux du pont et de l'olive bulbaire. Ceci nous amène à confronter notre syndrome à l'ATROPHIE OLIVO-PONTO-CEREBELLEUSE, caractérisée par des signes cérébelleux statiques et kinétiques auxquels s'ajoutent des signes extrapyramidaux de type akinéto-hypertonique et souvent une altération psychique marquée.

Cliniquement, on constate dans les cas de D.S.N qu'il n'y a pratiquement pas de signes cérébelleux (si ce n'est un tremblement intentionnel dans 5 cas et une "projection" des bras et des jambes à la marche dans 2 cas de Fahn) ni au début, ni à la fin. Certes, il existe des cas d'AOPC d'emblée et exclusivement akinéto-hypertoniques (1 cas de Messing, 1 cas Popp). Mais la plupart de ces syndrômes sont dominés par la séméiologie cérébelleuse, soit au début (cas Noica, 2 cas Carol-Petito, cas Van Bogaert-Bertrand, cas Guillain Thévenard) ou à la fin (cas Guillain Garcin) avec un élargissement du polygone de sustentation et une "projection" des bras et des jambes à la marche. Une oscillation marquée au Romberg et à la marche, une dysmétrie nette avec tremblement intentionnel, une adadiococinésie. Mais l'hypotonie avec réflexe pendulaire est rare et quand elle existe elle est transitoire (Noica), de même le caractère scandé et explosif de la voix est rare et transitoire (Noica).

Les troubles psychiques majeurs que l'on trouve dans l'AOPC (cas Bogaert Bertrand, cas Noica) sont absents de la DSN. Par contre, les signes pyramidaux et notamment le signe de Babinski ne sont pratiquement pas retrouvés dans l'AOPC (2 cas Carol Petito, 1 cas Guillain Garcin, 1 cas Noica, 1 cas Guillain Thévenard), sauf dans le cas Popp où il est présent. De même

dans ce syndrome, on ne trouve pratiquement pas de syndrome bulbaire ou pseudobulbaire, pas de dysarthrie, pas de troubles de la déglutition, les réflexes vélopalatins, pharyngés et massétériens sont normaux (cas Guillain Thévenard, cas Guillain Garcin, cas Noica). Cependant dans 2 cas de Carol Petito, on trouve une dysarthrie pour l'un et une dysphagie pour l'autre ; dans le cas de Bogaert Bertrand, on parle de rire impulsif dont il semble bien qu'il est à mettre sur le compte de la détérioration psychique avec hallucination.

Les troubles sphinctériens paraissent bien plus rares, sinon absents, dans l'AOPC : il y a un cas de gâtisme (Van Bogaert Bertrand), leur absence est spécifiée (cas Noica) ou ils ne sont pas signalés (cas Guillain Thévenard cas Popp, cas Guillain Garcin).

Par contre, les 2 syndromes ont en commun : la rigidité plastique marquée avec le signe de la roue dentée, faisant suite au syndrome cérébelleux ou s'y superposant dans l'AOPC, avec une akinésie, un ralentissement des mouvements volontaires, un faciès figé, une voix monotone, sourde (cas Noica, cas Bogaert Bertrand, cas Guillain Garcin ; 2 cas Carol Petito, cas Popp). Dans le cas de Guillain Thévenard il s'agit d'une hypertonie d'action avec passivité de repos et un réflexe nasopalébral diminué.

Le tremblement de repos semble aussi souvent absent dans les 2 syndromes. En effet, dans l'AOPC son absence est notée dans les cas de Popp, de Guillain et Garcin, de Guillain et Thévenard ; il est présent dans le cas Noica où il est important avec des secousses musculaires irrégulières sur un fond de contraction rythmique au niveau des membres inférieurs et de la tête. Dans le cas de Van Bogaert et Bertrand il est plus discret.

Sur le plan neuropathologique, dans l'AOPC l'atteinte olivo-ponto-cérébelleuse est constante et marquée, déjà nette à l'examen macroscopique où en particulier on remarque dans tous les cas l'altération de l'ensemble du cortex cérébelleux parfois plus marquée sur les hémisphères ou sur le vermis et l'atrophie de la base du pont.

A l'examen histologique, les lésions les plus importantes et qui sont constantes sont également celles du cortex cérébelleux dans son ensemble et de la substance blanche cérébelleuse (le cas de Van Bogaert et Bertrand faisant exception pour le cortex).

Ensuite viennent par ordre de fréquence et d'importance décroissante les altérations des structures suivantes :

- Les noyaux du pont très altérés dans tous les cas colligés, sauf celui de Guillain Garcin.

- puis, la raréfaction des fibres des pédoncules cérébelleux moyens et des fibres transverses et du pédoncule cérébelleux inférieur, le P.C.S

n'étant jamais lésé.

- L'olive bulbaire atteinte dans tous les cas sauf celui de Guillain Garcin mais de façon aussi souvent modérée que marquée.

- Enfin le Locus Niger dont l'atteinte est mentionnée dans 50 % des cas plus ou moins importante, sans corps de Lewy ni dégénérescence neuro-fibrillaire. On note qu'il est intact dans 1 seul cas.

- Le noyau dentelé du cervelet est retrouvé intact dans 40 % des cas. quand il est atteint c'est de façon minime.

- Le putamen est un peu altéré dans 40 % des cas avec une légère perte neuronale et réaction gliale ou une simple démyélinisation. On ne mentionne pas la présence de pigment.

Donc, si les structures lésées dans l'AOPC sont en gros les mêmes que celles de la DSN, elles ne le sont ni avec la même intensité ni la même fréquence. On sait en effet que l'altération olivoponto-cérébelleuse est retrouvée dans 50 à 70 % des cas de D.S.N mais elle reste minime pour la plupart. Par contre, l'atteinte du Locus niger et du putamen est retrouvée dans tous les cas de DSN de façon marquée. Celle du Locus coeruleus est également très fréquente dans la DSN alors qu'elle est pratiquement absente dans l'AOPC.

Enfin, dans cette dernière maladie, l'atteinte du cortex cérébral n'est pas négligeable, notée dans environ 40 % des cas dont 20 % où elle est marquée (cas Bogaert, Bertrand et cas Noica).

Donc la DSN se distingue de l'AOPC cliniquement par l'absence de signes cérébelleux nets, de troubles psychiques majeurs ; par la présence de signes pyramidaux, du signe de Babinski, de troubles sphinctériens, de troubles pseudobulbaires marqués avec fausses routes alimentaires.

Sur le plan pathologique, la DSN ne présente pas une altération constante et marquée du cervelet des noyaux du pont et de l'olive, mais par contre une atteinte constante et sévère du putamen, du locus niger et du locus coeruleus. Mais, il existe 50 à 70 % des cas de DSN présentant une altération O.P.C certes peu marquée et d'autre part 40 à 50 % des cas d'AOPC ont une atteinte nigrique et putaminale mais minime et sans pigment.

Enfin, il existe sur le plan clinique des cas d'AOPC d'emblée akinéto-hypertoniques. La distinction n'est donc pas évidente et il existe sans doute des formes de passage entre ces deux affections.

Avec le syndrome de SHY ET DRAGER, la différence clinique est nette : c'est l'absence d'hypotension orthostatique non iatrogène dans 38 cas sur 40 colligés de D.S.N. Or, l'hypotension orthostatique est le signe constant majeur et inaugural du syndrome de Shy et Drager qui se distingue aussi par l'anhydrose retrouvée dans 80 % des cas environ et des troubles génitaux, d'après les 17 cas colligés par Guard, Sindou et Carrier (1974).

Certains symptômes sont communs, mais de fréquence très différente. Notamment les troubles sphinctériens constants dans le syndrome de Shy et Drager sont présents dans 50 % des cas seulement dans la DSN. A l'inverse, le syndrome strié avec rigidité plastique, akinésie, constant dans la DSN et présent dans 80 % des cas de Shy et Drager.

Les troubles cérébelleux pratiquement absents de la DSN sont retrouvés dans plus de la moitié des cas du syndrome de Shy et Drager, il en est de même pour la paralysie oculomotrice qui s'accompagne parfois d'atrophie de l'iris.

Quant au signe de Babinski et aux troubles bulbaires ou pseudo-bulbaires, ils sont rencontrés avec une égale fréquence dans les 2 affections. De même on note l'absence d'altération psychique dans les 2 syndromes.

Enfin, en ce qui concerne le terrain, on note dans le syndrome de Shy et Drager une nette prédominance masculine, 12 hommes pour 5 femmes, à l'inverse de la D.S.N.

Sur le plan neuropathologique, si on se réfère au tableau de Guard et Sindou, la différence essentielle entre les 2 syndromes se situe au niveau de la moelle épinière qui n'est d'ailleurs décrite que dans 11 cas sur 38 de D.S.N colligés. L'atteinte du tractus intermedio latéralis de la moelle qui est retrouvée dans 90 % des cas de Shy et Drager, où elle est marquée, n'est notée que dans 2 cas de DSN dont un où elle est minime. L'altération du ganglion sympathique dans plus de 60 % des cas est aussi caractéristique du syndrome de Shy et Drager ; il n'est pas décrit dans nos cas de D.S.N. Enfin, la corne antérieure de la moelle présente une altération dans 70 % des cas de Shy et Drager et seulement dans 3 cas de seulement dans 3 cas de DSN dont 2 où elle est minime.

D'autres lésions neurologiques sont communes aux 2 syndromes mais avec une fréquence différente : le noyau dorsal du vague est atteint dans 70 à 80 % des cas de Shy et Drager et dans 40 % seulement de la D.S.N. Par contre, le putamen très lésé de façon constante dans cette affection n'est atteint que dans 65 % environ des cas de Shy et Drager et de façon plus discrète. De même le pallidum et le noyau caudé, peu mais toujours lésé dans la DSN, ne le sont que dans 20 à 40 % des cas de Shy et Drager.

Les autres structures lésées le sont de façon sensiblement égale dans

les 2 syndromes :

- L'altération olivo-ponto-cérébelleuse est retrouvée dans 50 à 70 % des cas dans les 2 affections et avec la même intensité.

- Celle du Locus coeruleus dans 80 à 85 % des cas. Celle du locus niger constante dans la DSN et présente dans plus de 90 % des cas du syndrome de Shy et Drager.

Enfin, du point de vue biochimique, le test au Probénécide révèle une diminution prédominante du métabolisme de la Sérotonine, celui de la Dopamine étant assez peu altéré dans le syndrome de Shy et Drager, contrairement à la DSN où l'altération ne porte que sur la Dopamine.

L'OPHTALMOPLÉGIE SUPRANUCLEAIRE ou DYSTONIE OCULOFACIALE DE STEELE RICHARDSON ET OLSZEWSKI (1964) : elle se distingue cliniquement de la DSN essentiellement par la présence de troubles oculomoteurs avec la paralysie vers le bas, qui sont pratiquement absents dans la DSN, sauf 3 cas (2 nystagmus et une altération de l'élévation). D'autre part, l'état psychique semble plus altéré que dans la DSN.

Le reste de la symptomatologie est commune aux 2 affections avec l'akinésie, la rigidité en tuyau de plomb de la nuque et des membres, surtout à leur racine, entraînant des chutes fréquentes. Le tremblement est rare. Il y a des signes de la série bulbaire ou pseudobulbaire marqués (retrouvés dans 70 % des cas de DSN), avec dysarthrie, troubles de la déglutition, troubles de la phonation.

Enfin, il existe une altération de la régulation hypnique mise en évidence notamment dans 5 cas de Leygonie et Coll (1975), totalisant 27 enregistrements de sommeil de nuit. Dans la DSN, une insomnie est notée dans un seul cas de la littérature (3ème cas d'Adams) et nous n'avons pas trouvé d'enregistrement E.E.G de nuit, excepté nos 2 observations personnelles, où le sommeil est altéré. Donc, ce trouble de régulation hypnique pourrait bien être commun aux 2 affections.

Sur le plan neuropathologique, la répartition des lésions est très stéréotypée concernant la partie interne du pallidum (seul le segment externe est altéré dans la DSN), le corps de Luys, le tectum mésencéphalique, le locus niger, la calotte protubérencielle, les noyaux dentelés. Et, plus discrètement : le Striatum (le putamen est très lésé dans la DSN), le thalamus, hypothalamus, le noyau rouge et les noyaux du pont.

L'aspect histologique est caractéristique, il s'agit d'une dégénérescence neurofibrillaire du neurone qui n'est pas retrouvé dans la DSN.

Donc, on peut distinguer les 2 affections cliniquement par la paralysie

oculomotrice et sur le plan anatomique par l'atteinte de la partie interne du pallidum et celle discrète du putamen, l'atteinte du tegmentum mésencéphalique dans le syndrome de Steele Richardson et Olszewski et le caractère histologique de ces lésions. Mais les points communs entre les 2 affections restent nombreux.

On peut évoquer la FORME AKINETO-HYPERTONIQUE DE LA CHOREE DE HUGTINTON qui est rare mais qui est surtout une affection héréditaire concernant le jeune ou l'enfant. D'autre part, les lésions du noyau caudé y sont sévères, celles du putamen moindres, il n'y a pas de lésion du locus niger. Alors, que la DSN n'est pas héréditaire, l'atteinte du putamen y est majeure et constante de même que celle du locus niger, le noyau caudé étant peu lésé.

On peut évoquer aussi la SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE. Mais à part quelques rares cas, on n'y retrouve pas le syndrome akinéto-hypertonique. D'autre part, elle présente une amyotrophie (réalisant la main de singe et touche aussi la langue), pratiquement absente de la DSN sauf 2 cas sur les 40 colligés.

Enfin, il y a une parésie (rare sinon absente dans la DSN) sans signe de Babinski (retrouvé dans plus de 60 % des cas de DSN).

Les deux affections n'ont en fait en commun que le syndrome bulbaire et pseudo-bulbaire marqué et constant dans la SLA et présent dans 70 % des cas de DSN.

Sur le plan neuropathologique, on ne trouve pas dans la SLA l'atteinte du putamen et du Locus Niger qui est constante et majeure dans la DSN.

Par contre, il y a une perte constante des neurones périphériques moteurs du vague du grand hypoglosse et du glosso-pharyngien alors que dans la DSN le noyau dorsal du vague n'est atteint que dans 40 % des cas, le grand hypoglosse dans 20 % et le glosso-pharyngien dans 10 %.

Ces 2 affections n'ont donc pas grand chose de commun.

ASPECTS BIOCHIMIQUES

L'aspect biochimique de la dégénérescence striato nigrique (D.S.N) présente un intérêt indiscutable sur le plan physiopathologique et son incidence thérapeutique paraît probable.

L'étude des pigments putaminaux (exposée précédemment) permet une approche indirecte de la perturbation métabolique dans la D.S.N notamment en révélant l'accumulation de pigment mélanique au contact des membranes neuronales, donc des terminaisons synaptiques ; la mélanine serait un produit de dégradation de la Dopamine, ce qui amène à penser que la Dopamine n'est pas normalement métabolisée au niveau du Putamen.

Sharpe (1973) a pu effectuer dans son cas personnel un dosage de Dopamine (D.A.) et d'Acide homovanilique (H.V.A) son catabolite naturel, et d'autre part un dosage de sérotonine et de son catabolite l'acide 5 hydroxy-indol-acétique (5 HIAA). Ces dosages ont été réalisés essentiellement au niveau du striatum, sachant que dans ces structures, la concentration de Dopamine est normalement élevée. Il a d'ailleurs effectué ce même dosage (par fluorimétrie) sur un cerveau témoin, ce qui a occasionné un délai d'un an entre la mise en congélation et le dosage, ce qui d'après l'auteur, n'en modifierait pas les résultats. Il a d'autre part mesuré l'activité de la L Dopa décarboxylase et de la L Glutamique acide décarboxylase par technique radio-isotopique.

A quels résultats arrive-t-il ?

1) La DOPAMINE dosée dans le putamen et le noyau caudé, où la concentration normale est élevée (2 à 4 $\mu\text{g/g}$) est en fait inférieure à 0,1 $\mu\text{g/g}$ (seuil de sensibilité). De même l'HVA est inférieur à 0,1 $\mu\text{g/g}$ dans le noyau caudé, le putamen, le pallidum et le noyau ventral du thalamus. Il y a donc une diminution de 98 % environ de DA et d'H.V.A dans le striatum.

2) Par contre le taux de SÉROTONINE et celui de 5 HIAA sont normaux dans le noyau caudé, le putamen, le pallidum mais anormal dans le thalamus.

3) L'activité de la L DOPA DECARBOXYLASE est inférieure à la normale dans le noyau caudé et le putamen mais supérieure à la normale dans le thalamus.

4) Celle de la DECARBOXYLASE de l'ACIDE L. GLUTAMIQUE est normale.

Ceci confirme la perturbation du métabolisme de la Dopamine au niveau du Striatum déjà suspectée par l'étude des pigments putaminaux.

On peut donc en conclure qu'il existe dans le putamen une accumulation anormale de mélanine, produit de dégradation de la Dopamine, et que le taux de celle-ci et de son catabolite normal sont diminués de plus de 98 %.

De plus, la L Dopa décarboxylase témoigne à ce niveau d'une activité inférieure à la normale, ce qui peut expliquer l'inefficacité précoce du traitement à la L Dopa et le taux très bas de Dopamine et d'HVA dans le putamen.

Les mêmes dosages ont été effectués au niveau du striatum et du pallidum chez des sujets atteints de Maladie de Parkinson : le taux d'HVA y est abaissé de 75 % alors que celui de la Dopamine est diminué de 90 %. Le rapport HVA/ Dopamine supérieur à la normale suggère un hyperfonctionnement des neurones restants (Bernheimer Birkmager Hornykiewicz 1973). D'autre part, le taux de sérotonine est abaissé de 40 à 60 % (Bernheimer Birkmager Hornykiewicz 1966).

Enfin, la maladie de Parkinson se distingue encore de la DSN par une diminution de 40 à 60 % de l'activité de la L Glutamique Acide décarboxylase et à l'inverse par un moindre abaissement de celle de la L Dopa décarboxylase.

Cette diminution moindre de l'activité de L Dopa décarboxylase dans la maladie de Parkinson peut expliquer sa meilleure sensibilité au traitement à la L Dopa et le taux supérieur de Dopamine par rapport à la D.S.N. D'autre part, le métabolisme striatal de la Dopamine d'après le rapport HVA/DA est supérieur à la normale. Alors que dans la DSN le taux d'HVA inférieur au seuil de sensibilité de la technique, associé à une accumulation de mélanine, produit de dégradation, montre bien que le métabolisme de la Dopamine est bloqué au niveau striatal. Par contre, on a vu que le métabolisme de la sérotonine reste normal dans la DSN de même que l'activité de la décarboxylase de l'acide L glutamique. Il est dommage que ces dosages in situ n'aient été réalisés que dans le cas de Sharpe sur les 40 de DSN colligés.

L'avantage de l'étude des pigments et des dosages de Sharpe et Coll. est la précision topographique des prélèvements, mais c'est une étude in vitro du métabolisme et on peut regretter que Sharpe ait laissé le cerveau un an en congélation avant d'effectuer les dosages.

Dans nos observations personnelles, nous avons joint à l'étude des pigments putaminaux le dosage in vivo par le test au Probenécide des catabolites physiologiques de la Dopamine et de la Sérotonine dans le liquide céphalorachidien (L.C.R) lombaire.

L'incertitude de cette méthode réside dans la désignation de la structure nerveuse concernée par un dosage à partir d'une ponction lombaire (P.L).

Nous savons que les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques sont groupés dans les noyaux du raphé médian. D'autre part, le corps cellulaire des neurones dopaminergiques est localisé dans le Locus niger.

Mais les neuromédiateurs monoaminergiques sont concentrés également

dans les terminaisons synaptiques des neurones qui les synthétisent.

Nous savons aussi qu'il existe des terminaisons synaptiques sérotoninergiques et dopaminergiques dans le noyau caudé et le putamen (Olson et Coll. 1973) (dosages de Sharpe). D'autre part il est bien établi que le système nigrostriatal contient 80 % de la Dopamine cérébrale.

Enfin, la tête du noyau caudé, située immédiatement contre le ventricule latéral, nous permet d'approcher le métabolisme striatal dopaminergique et sérotoninergique par analyse du L.C.R (Thèse Renaud). En effet, le 5 HIAA et l'HVA du LCR des ventricules de sujets de contrôle et de malades parkinsoniens varient dans les mêmes proportions que leurs concentrations dans le noyau caudé (Moir et Coll. 1970).

Cependant, le test au Probenécide comporte évidemment un prélèvement par P.L. En fait, il ne semble pas exister de neurones dopaminergiques à projection médullaire car le blocage du LCR au niveau cervical diminue de 75 % le taux de HVA du LCR lombaire (Curzon 1971). De même le 5 HIAA du LCR lombaire proviendrait pour 60 à 80 % du métabolisme cérébral d'après Garelis et Sourkes.

D'autre part, le dosage par PL du HVA et du 5 HIAA révèle des taux très inférieurs à ceux retrouvés par ponction dans les ventricules latéraux ou le 3ème ventricule. Cette différence serait due à une reprise des dérivés acides par le plexus choroïde du 4ème ventricule, reprise qui semble annulée par le Probenécide. En effet, celui-ci permet d'obtenir un taux au niveau lombaire très voisin sinon équivalent à celui du HVA et celui du 5 HIAA du 3ème ventricule (Thèse Renaud). Cette augmentation des concentrations du LCR lombaire en HVA et 5 HIAA par le Probenécide n'est pas retrouvée au niveau cérébral. Elle est en outre proportionnelle au taux de Probenécide dans le LCR qui constitue donc un paramètre important à spécifier. (Thèse Renaud). En effet, le Probenécide étant administré per os 4g et 1g en I.V, il y a de grosses variations individuelles au niveau du passage de la barrière intestinale et hémato-liquidienne (Korf 1971). Le taux moyen de Probenécide est de $16,9 \pm 8 \mu\text{g/ml}$ de LCR.

Ainsi, grâce au test au Probenécide, il est possible d'obtenir au niveau du LCR lombaire une concentration en HVA et 5 HIAA sensiblement égale à celle du liquide ventriculaire, ce qui est un bon reflet du métabolisme des structures dopaminergiques et sérotoninergiques juxta-ventriculaires, c'est-à-dire du noyau caudé et du putamen.

Ce test réalisé in vivo nous permet donc de suivre l'évolution de l'altération métabolique du système nigrostriatal, ce qui constitue semble-t-il son intérêt majeur.

Nous en avons entrepris l'étude dans nos observations I et IV, en dosant l'HVA et le 5 HIAA du LCR lombaire avant et 3 jours après l'administration de Probenécide dont on mesure également le taux (les chiffres normaux sont indiqués entre parenthèses dans les tableaux ci-dessous).

OBSERVATION I

L.C.R. lombaire	H.V.A. (ng/ml)	5 H.I.A.A (ng/ml)	Probenécide (μ g/ml)
"avant"	23 (47 $\pm$ 8)	19 (21 $\pm$ 3)	
"après"	40 (172 $\pm$ 30)	46 (114 $\pm$ 20)	15,5 (16,9 $\pm$ 8)
Variation	+ 17 (125 $\pm$ 30)	+ 27 (93 $\pm$ 20)	

OBSERVATION IV

L.C.R. Lombaire	H.V.A. (ng/ml)	5 H.I.A.A (ng/ml)	Probenécide (μ g/ml)
"avant"	16 (47 $\pm$ 8)	32 (21 $\pm$ 3)	
"après"	65 (172 $\pm$ 30)	124 (114 $\pm$ 20)	14,6
Variation	+ 49 (125 $\pm$ 30)	+ 92 (93 $\pm$ 20)	

On constate dans ces 2 cas que le taux de départ de HVA est inférieur à la moitié de la normale, mais que son taux de renouvellement est égal au 1/7ème (obs. 1) et au 1/3 de la normale (obs. LV). Donc le métabolisme de la Dopamine semble bien diminué chez ces 2 sujets.

Celui de la Sérotonine semble normal dans le 2ème tableau, mais le taux de renouvellement du 5 HIAA est égal au 1/3 de la normale dans notre 1ère observation, indiquant une altération du métabolisme de la sérotonine moins marquée cependant que celle concernant la Dopamine. Il convient de signaler que le test a été pratiqué chez ce malade à un stade tardif, très évolué, de la maladie.

Nous n'avons pas trouvé de cas de DSN dans la littérature où le test au Probenécide ait été réalisé. Nos seuls cas ne nous autorisent guère à des interprétations avancées.

Par contre, les données du test au Probenécide sont plus abondants dans la maladie de Parkinson (Olsson et Koos 1968) (Chase et NG 1971) (Thèse Renaud).

La moyenne de 7 cas est représentée sur le tableau ci-dessous (les valeurs normales étant entre parenthèses).

L.C.R. Lominaire	H.V.A. (ng/ml)	5 H.I.A.A. (ng/ml)	Probenécide (µg/ml)
"avant"	23 (47 ± 8)	25 (21 ± 3)	
"après"	50 (172 ± 30)	46 (114 ± 20)	11,2 ± 1,5
Variation	27 (125 ± 30)	21 (93 ± 20)	

Ce tableau montre bien d'après les taux de renouvellement de l'HVA que le métabolisme de la Dopamine et celui de la Sérotonine sont également diminués dans cette affection.

Nous disposons en fait de 3 observations de DSN où les dosages de Dopamine et de sérotonine ou de leur catabolite physiologique soient réalisés : in situ et in vitro dans le cas de Sharpe où le métabolisme de la sérotonine semble épargné ; dans le LCR in vivo dans 2 de nos observations dont l'une comporte une diminution du métabolisme de la sérotonine et de la dopamine et l'autre de la Dopamine seule.

On peut dire que dans 2 cas sur 3 de DSN le métabolisme de la sérotonine est épargné alors que dans tous les cas de maladie de Parkinson où les dosages ont été faits, soit in vivo soit in vitro, ces 2 amines cérébrales ont leur métabolisme diminué.

On doit à celà ajouter le résultat très récent d'un test au Probenécide chez un malade fortement suspecte cliniquement de DSN et qui confirme la diminution du métabolisme striatal de la dopamine, celui de la sérotonine étant intact.

Par ailleurs, le test au Probenécide réalisé dans 1 cas de Shy et Drager (thèse Renaud) montre que le métabolisme de la Dopamine est moins diminué que dans la DSN et dans la maladie de Parkinson avec un taux de renouvellement du HVA abaissé de 50 % alors que celui du 5 HIAA est diminué de

75 %. L'altération du métabolisme de la sérotonine est donc prédominante ce qui constitue encore une différence avec la DSN.

La SLA se distingue également de la DSN par le test au Probénécide qui révèle une altération du métabolisme sérotoninergique prédominante avec une diminution de 75 % du taux de renouvellement de 5 HIAA contre 65 % pour l'HVA d'après 6 cas de SLA (Thèse Renaud).

Cette atteinte élective ou très prédominante du métabolisme de la Dopamine demande certes à être confirmée. Il n'en demeure pas moins que, dès maintenant, elle paraît constituer un aspect fondamental de la "sémiologie biologique" de la maladie qui nous occupe : un syndrome parkinsonien résistant à la dopathérapie et au profil biochimique de ce type lors du test au Probénécide, a de fortes chances de correspondre à une dégénérescence nigro-striatale.

ENREGISTREMENT POLYGRAPHIQUE DU SOMMEIL

Est-il possible d'aller plus loin ? peut-être grâce à l'étude polygraphique continue du sommeil.

On a en effet établi une relation entre la durée totale du sommeil paradoxal (S.P) et le taux de renouvellement de l'H.V.A et du 5 HIAA à partir de 4 cas dont le S.P est supérieur à 150mn et 4 cas dont le S.P. est inférieur à 50mn. Dans ce dernier groupe, on constate une diminution de moitié du taux de renouvellement du HVA et des 2/3 pour le 5 HIAA, le test au probénécide étant normal pour les sujets qui ont un S.P. supérieur à 150mn.

Ceci nous est confirmé par les tracés EEG de sommeil qui ont été réalisés au laboratoire de l'hôpital neurologique (Pr. M. JOUVET et Dr. MOURET) sur nos 2 cas de DSN qui ont subi le test au Probénécide. On doit de plus, noter que dans ces 2 observations, comme dans 85 % des cas de DSN, le locus coeruleus, responsable du sommeil paradoxal (Jouvet) est lésé anatomiquement.

Notre première observation qui présente une diminution importante du taux de renouvellement de l'HVA et du 5 HIAA, à un stade tardif d'évolution, témoigne d'une insomnie totale : enregistrée de 22h à 8h sans le moindre signe clinique ou polygraphique d'endormissement. Le lendemain, un deuxième enregistrement objective la même insomnie. Un 3ème sous L Dopa montre une insomnie presque aussi massive : temps d'éveil 9h 40 Stade I : 16mn.

Notre 4ème cas qui présente une altération du métabolisme de la Dopamine seule donne à considérer d'une part des troubles de la vigilance avec Stade I et II dans l'après-midi. Au cours de la nuit, il y a une absence presque totale des stades III et IV. Le nombre des phases de sommeil paradoxal est normal mais sa durée totale est très diminuée : 33 mn, la durée moyenne de chaque phase étant de 6mn. En outre, on ne retrouve pas comme dans la maladie de Parkinson (Mouret 1974) des blépharospasmes et l'absence de diminution du tonus musculaire au cours du S.P.

Nous n'avons pas retrouvé d'enregistrement polygraphique du sommeil dans les 36 cas de DSN de la littérature que nous avons exposés.

Par contre F. Leygonie, J. Thomas, Barbizet et Coll (juin 1975) ont publié 5 cas d'ophtalmoplégie supranucléaire progressive qui présentaient

tous des troubles du sommeil. Ils ont fait l'objet d'une étude EEG totalisant 27 enregistrements de sommeil de nuit. Chez tous les malades les spindles de sommeil et les complexes K tendent à disparaître. Le S.P est très diminué mais on constate au cours du sommeil lent une inhibition du tonus musculaire et parfois des mouvements oculaires rapides. Le nombre des phases de S.P reste normal. Par ailleurs, il n'est pas fait mention de test au Probenécide.

Les troubles quantitatifs et qualitatifs du sommeil, notamment la réduction du sommeil paradoxal dans la DSN concordent bien avec la baisse du taux de renouvellement de H.V.A.

Il est souhaitable qu'une étude systématique soit désormais menée dans ce sens, associant test au Probenécide et enregistrement de sommeil. Ceci constitue un appoint de grande valeur au diagnostic d'une affection dans laquelle le Locus coeruleus est atteint de façon aussi importante que le locus niger et presque autant que le putamen.

D'autre part, les troubles du sommeil de la DSN diffèrent de ce que l'on observe dans la maladie de Parkinson où il n'y a pas de chute du tonus au cours du S.P et dans le syndrome de Steele-Richardson où il y a une chute du tonus au cours du sommeil lent.

Le trop petit nombre de cas de DSN ayant subi des dosages explorant le métabolisme dopaminergique et sérotoninergique (le cas de Sharpe in vitro et nos 2 cas par le test au Probenécide) limite certes encore considérablement la validité de l'interprétation.

Il en est de même pour les tracés de sommeil.

On peut cependant avancer que le métabolisme dopaminergique est perturbé au niveau striatal avec une baisse de l'activité de la L Dopa décarboxylase de la dopamine et de son catabolite normal et par contre une accumulation d'un produit de dégradation mélanique. Ce que confirme les 2 tests au Probenécide. Il est possible que le métabolisme sérotoninergique soit également plus ou moins altéré d'après le test au probénécide de notre 1er cas, mais vraisemblablement plus tardivement.

Les troubles du sommeil sont trouvés dans nos 2 cas, notamment une réduction du SP, mais on peut expliquer celle-ci aussi bien par la diminution du métabolisme striatal dopaminergique et sérotoninergique (thèse Renaud) que par la destruction du Locus coeruleus, structure en cause dans le déclenchement du S.P ayant pour médiateur la Noradrénaline (Jouvet).

Ainsi apparaît à l'évidence la difficulté de l'interprétation et la modestie avec laquelle nous devons faire état de ces premiers résultats, en nombre encore beaucoup trop restreint. Cependant, il convenait d'insister sur leur intérêt dans le dépistage d'une maladie peu fréquente mais qui semble devoir prendre droit de cité, et dont la reconnaissance pose de réels problèmes cliniques.

S'il est certainement prématuré de répondre par un oui catégorique à la question posée par les auteurs nancéens (André, Royer, Coll.) nous en sommes sans conteste au stade du peut-être.

Il faut maintenant pratiquer des dosages le plus précocement possible : s'ils redevaient des taux normaux d'HVA et de 5 HIAA, peut-être même leur augmentation au tout début de l'évolution, ce serait un argument de plus pour distinguer la dégénérescence striatale primitive de la D.S.N, en l'opposant à la dégénérescence nigrique primitive de la maladie de Parkinson.

T H E R A P E U T I Q U E

La thérapeutique dont nous disposons actuellement en matière de D.S.N est bien décevante.

LES ANTICHOLINERGIQUES paraissent très peu efficaces. D'après 5 cas traités à l'Artane où l'évolution est bien relatée, dont 3 où il n'y a pas d'autre traitement (n°7 de Takey - n°1 d'Andrew - n°2 de Borit), seul le cas n°1 d'Andrew présente une relative amélioration initiale qui cesse avant 3 mois. Dans les 2 cas où la L Dopa est associée à l'Artane (notre 4ème observation et le cas Trotter), l'amélioration initiale existe, elle ne dure plus de 3 mois que dans le cas Trotter mais devient minime.

La L DOPA semble efficace du moins initialement dans 50 % des cas. En effet, sur 8 cas (n°1 de Takey, 2 cas d'Izumi, cas Greer, 3 cas de Fahn, notre 3ème observation) où elle est utilisée seule, il y a une amélioration dans 4 cas (Greer, notre 3ème observation, 2 cas de Fahn), celle-ci se prolonge au-delà de 3 mois dans le cas de Greer seulement, après 6 mois dans aucun. Sur 8 cas (nos 2 premières et notre 4ème observations, 2 cas de Boudin, cas de Trotter, cas 2 et 3 de Rajput) où elle est associée à un anticholinergique, Artane ou autre, l'effet initial est noté dans 5 cas (notre 2ème et 4ème observation, 2 cas de Boudin, cas de Trotter), il se poursuit au-delà de 3 mois dans le cas de Trotter seulement et de façon minime. En ce qui concerne les effets secondaires de la DOPA, on note une hypotension orthostatique réversible avec la diminution de la posologie dans 3 cas (N°3 de Rajput - n°1 de Boudin- notre 3ème observation), par ailleurs des accès hypercinétiques ne sont retrouvés que dans le 2ème cas de Boudin sur 17 cas traités à la L DOPA et à de fortes doses.

C'est la THALAMOTOMIE qui semble la moins inefficace avec 3 cas de succès initial sur 4 cas (n°3 de Takey - n°2-3-4 d'Andrew) où elle a constitué le seul traitement, mais l'effet ne se prolonge au-delà de 3 mois que dans 1 cas (n°4 d'Andrew). Dans le cas de Sharpe où elle est associée à une prise de Dopa, l'effet semble se prolonger jusqu'à 6 mois.

L'inefficacité initiale de la L DOPA, ou très précoce, de même que la grande rareté des accès hypercinétiques, malgré de fortes doses, s'explique par l'altération des récepteurs dopaminergiques putaminaux, c'est-à-dire la destruction massive des neurones du putamen ; le blocage striatal du métabolisme de la Dopamine étant d'autre part démontré par le taux très faible de son catabolisme naturel et l'accumulation d'un produit de dégradation, les pigments mélaniques.

R E S U M E

A partir de 4 cas personnels dont 2 anatomocliniques dans la Clinique Neuropsychiatrique des Pr. Paul GIRARD et SCHOTT et de 36 cas de la littérature, nous avons tenté de tirer les traits cliniques anatomiques et biochimiques communs, puis nous avons confronté ces données aux syndromes voisins pour mieux définir le syndrome d'Adams Van Bogaert Vander Eecken.

Sur le plan clinique, nous avons relevé le début identique à celui de la Maladie de Parkinson, mais aussi son évolution deux fois plus rapide et insensible au traitement, la prédominance sur le tremblement de repos de la composante akinéto-hypertonique, la fréquence du signe de Babinski, de signes pseudobulbaires marqués, et de troubles sphinctériens. La différence avec le syndrome de Shy et Drager réside dans l'absence d'hypotension orthostatique, d'anhydrose, de signes cérébelleux, de paralysie oculomotrice, la fréquence deux fois moindre de troubles sphinctériens. Enfin, par rapport au syndrome de Steele Richardson, il n'y a pas de paralysie oculomotrice.

Sur le plan neuropathologique, nous trouvons comme dans la maladie de Parkinson une atteinte importante du Locus Niger, moindre du Locus coeruleus, mais sans corps de Lewy ni dégénérescence neurofibrillaire. Mais surtout il s'ajoute une atteinte prédominante du putamen et une altération olivo-ponto-cérébelleuse qui est moins fréquente et plus minime que celle de l'A.O.P.C dans laquelle l'atteinte putaminale est rare et minime comme dans le syndrome de Shy et Drager qui de plus se distingue par une lésion du tractus intermedio-latéralis de la corne antérieure, des ganglions sympathiques et l'atteinte deux fois plus fréquente du noyau dorsal du vague. Avec le syndrome de Steele Richardson, c'est l'absence d'altération de la réticulée et la moindre fréquence de celle des nerfs crâniens dans la D.S.N qui marque la différence.

Nous avons insisté sur l'aspect biochimique par l'étude des pigments putaminaux, les dosages dans le striatum des amines, de leur catabolites et enzymes. Enfin, par le dosage in vivo avec le test au Probénécide. Ces approches montrent une forte diminution du métabolisme striatal de la Dopamine, ce qui explique l'échec thérapeutique actuel notamment avec la L Dopa et les perturbations hypniques enregistrées.

C O N C L U S I O N S

La confrontation de 4 observations personnelles, dont 2 anatomocliniques, à 36 cas de la littérature également exposés, nous a permis de rassembler les traits cliniques et neuropathologiques communs au syndrome d'Adams Van Bogaert Vander Eecken par ordre d'importance.

La comparaison de l'ensemble de ces caractéristiques à celles de syndromes voisins avec d'abord la Maladie de Parkinson, l'A.O.P.C, puis le syndrome de Shy et Drager, celui de Steele Richardson et quelques autres, nous autorise à lui donner une place nosologique propre.

Enfin, l'étude des pigments putaminaux associée au dosage in situ et in vitro, ou in vivo par le test au Probénécide des catabolites de la Dopamine et de la Sérotonine, nous amène à retenir l'hypothèse pathogénique d'une destruction des récepteurs dopaminergiques mutaminaux, l'altération du Locus Niger étant secondaire. En outre, plusieurs tracés EEG nous ont révélé des troubles du sommeil.

Sur le plan thérapeutique, l'insensibilité initiale ou très précoce à la L Dopa confirme bien l'hypothèse pathogénique. On constate une inefficacité comparable des anticholinergiques ; et l'effet un peu plus durable de la thalamotomie reste bien décevant.

Le Président de la Thèse
Professeur P. GIRARD

Vu le Directeur de l'U.E.R
GRANGE-BLANCHE

Vu et permis d'imprimer
LYON, le

D. GERMAIN

Le Président de l'Université
Claude-Bernard
Pour le Président, Le Premier Vice-Président
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ADAMS R.D, VAN BOGAERT L. et VAN DER EECKEN H. : dégénérescences nigro-striées et cérébello-nigro-striées.
Psychiatria et Neurologia (Basel) 1961, 142, 219-259.
- 2 - ADAMS R.D. VAN BOGAERT L. et VAN DER EECKEN H. : Striato-nigral degeneration.
Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 1964
23,4, 584-608.
- 3 - ADAMS R.D. : The striato-nigral degenerations in VINKEN P.J et BRUYN G.W
Handbook of clinical Neurology. Tome VI - North Holland Pub. Co.
Amsterdam, 1968, 694-702
- 4 - ANDRE J.M., TERRY R.D, et SPATARO J. : Striato-nigral degeneration.
Clinical-pathological correlations and response to stereotaxic
surgery
Archives of neurology, 1970, 23, 4, 319-329.
- 5 - ANDRE J.M, ROYER R.J, DUC M et KISSEL P. : Analyse d'un échec thérapeutique
de la L Dopa - Revue de neurologie 1974, 130, 7-8, 322-326.
- 6 - BANNISTER R. OPPENHEIMER D.R.
Degenerative diseases of the nervous system associated with autonomic
failure - Brain 1972, 95-3 457-474.
- 7 - BARBEAU JOHANSSON and BJORN-ERIKROOS : 5 hydroxy indoleacetic acid and
homovanillic acid in C.S.F of patients with neurological Disease.
Europ. Neurol. 11 - 37-45 - 1974.
- 8 - BARRE J, REYS L. : syndrome parkinsonien avec signe de Babinski bilatéral.
Lésions symétriques des mutamens.
Revue de Neurologie 1976, 45, 971-975.
- 9 - BERNHEIMER H., BIRKMAYER W., HORNYKIEWICZ O. : Homovanillic acid in the
cerebrospinal fluid in Parkinson's syndrome and other diseases of
the central nervous system.
Wien. Klin. Wochschr. 1966, 23, 417-419.
- 10 - BERNHEIMER H., HORNYKIEWICZ O. : Brain amines in Huntington's chorea
in "advances in neurology" vol.1, A. BARBEAU T.N CHASE and
G.W PAULSON Eds, Raven Press, New York, 1973, 525-531.
- 11 - BORIT A., RUFINSTEIN L.J. et URICH H. : The striatonigral degenerations.
Putaminal pigments and nosology - Brain 1975, 98, 1, 101-112.
- 12 - BOUDIN G, PEPIN B., GUILLARD A, GODLEWSKI S., FABIANI J.M. et HAGUENAU M.
Résultats après trois à 5 ans de traitement de 219 cas de syndrome
parkinsonien traités par la L Dopa et l'association L.Dopa inhibi-
teur de la décarboxylase.
Revue Neurologique , 1974, 130, 8, 273-284.

- 13 - BOUDIN, GUILLARD, MIKOL, CALLE : dégénérescence strionigrique à propos de l'étude clinique thérapeutique et anatomique de 2 cas.
Revue Neurologique 1975 à paraître.
- 14 - CHASE T.N., et LARRY K.N : Central monoamine metabolism in Parkinson's disease.
Archives of Neurology, 1972, 27, 6, 486-491.
- 15 - CHASE T.N., NG L.K.Y. - Probenecid test in Parkinson's disease.
Lancet 1971, 11, 1265-1266.
- 16 - CURZON G., GUMPERT E.J.W., SHARPE D.M. : Amine metabolites in the lumbar cerebrospinal fluid of humans with restricted flow of cerebrospinal fluid.
Nature (New. Biol.) 1971, 231, 189-191.
- 17 - DOM R. et BRUCHER J.M. : Histological and ultrastructural study of the glial pigment in pallidum and striatum of amn. Acta neurologica Belgica, 1973, 73, 6, 362-367.
- 18 - ESCQUROLLE R., DE RECONDO J. et GRAY F. : Etude anatomo-pathologique des syndromes parkinsoniens. In monoamines, noyaux gris centraux et syndromes de Parkinson.
Symposium Bel-Air IV(1970), Genève, Geoy et Masson édit. Genève-Paris 1970, 173-229.
- 19 - FAHN S. et GREENBERG J. : Striatonigral degeneration. Trans American Neurological Association, 1972, 97, 275-277.
- 20 - FICHEFET J.P., STERNON J.E., FRANKEN L., DEMANET J.C et VANDERHAERGHEN J.J. Etude anatomo-clinique d'un cas d'hypotension orthostatique "idiotypique". Considérations pathogéniques.
Acta cardiologica, 1965, 20, 4, 332-348.
- 21 - GRAHAM J.G. et OPPENHEIMER D.R : Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy.
Journal of Neurology, neurosurgery and Psychiatry, 1969, 32, 1, 28-34.
- 22 - GRAY T. et REWCASTLE N.B. : Parkinsonism and striato-nigral degeneration.
Canadian Medical Association Journal, 1967, 97, 29 juillet, 240.
- 23 - GARELIS E., SOURKES T.L. : The sites of origin in the central nervous system of monoamine metabolites measured in human cerebrospinal fluid.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1973, 36, 625-629.
- 24 - GREER M., COLLINS G.H., GAINESVILLE and ANTON A.H.
Cerebral catecholamines after levodopa therapy
Arch. Neurol. 1971, 25, 461-467.
- 25 - GUARD I., SINDOU M. et CARRIER H.
Syndrome de Shy et Drager. Une nouvelle observation anatomo-clinique
Lyon-Médical 1974, 231, 11, 1075-1084.

- 26 - HOEHN M.M. et YAHR M.D : Parkinsonism : onset, progression and mortality
Neurology, 1967, 17, 5, 427-442.
- 27 - HUGUES R.C., CARTLIDGE N.E.F. et MILLAC P.
Primary neurogenic orthostatic hypotension.
Journal of Neurology, neurosurgery and Psychiatry 1970, 33,3, 363-371.
- 28 - IZUMI K., INOUE N., SHIRABE T., MIYAZAKI T. et KUROIWA Y.
Failed levodopa therapy in striato-nigral degeneration.
The lancet, 1971, 1, 7713-1355.
- 29 - JELLINGER K. : Degeneration and exogenous lesions of the pallidum and striatum.
In Vinken P.J. et Bruyn g.w; Handbook of clinical Neurology, vol VI
Diseases of the basal ganglia, North Holland Pub. CO.
Amsterdam, 1968, 632-693.
- 30 - JELLINGER K. et DANIELCZYK W. : "Striato-nigrale degeneration".
Acta neuropathologica, 1968, 10, 242-257.
- 31 - JOHNSON R.H., LEE G., de J., OPPENHEIMER D.R. et SPALDING J.M.K.
Autonomic failure with orthostatic hypotension due to intermediolateral column degeneration. A report of two cases with autopsies.
Quart. Journal of Medicine, 1966, 35, 138, 276-292.
- 32 - KLAUWANS H.L., LUPTON M. et SIMON L. : Calcification of the basal ganglia as a cause of levodopa-resistant parkinsonism.
Neurology, 1975, 25, 4, 353-
- 33 - KOEPPEN A.H., BARRON K.D et COX J.F. : Striatonigral degeneration.
Acta Neuropathologica, 1971, 10, 1, 10-19.
- 34 - KORF J., VAN PRAAG H.M. : Amine metabolism in the human brain : further evaluation of the probenecid test.
Brain Res. 1971, 35, 221-230.
- 35 - KORF J., VAN PRAAG H.M., SEBENS J.B. : The effect of intravenously administered probenecid in humans on the levels of 5 hydroxyindoleacetic acid, homovanillic acid and 3-methoxy 4- hydroxyphenylglycol in cerebrospinal fluid.
Biochem. Pharmacol. 1971 a), 20, 669-668.
- 36 - LEYGONIE F., J. THOMAS, J.D. DEGOS, Ph. DUIZABO, A. BOUCHARÉINE, J. POIRIER, et J. BARBIZET : Troubles du sommeil dans la maladie de Steele-Richardson.
Amphitheatre Charcot - La Salpêtrière, 6 juin 1975.
- 37 - MARKHAM C.H., BROWN W.J. et RAND R.W. : Stereotaxic lesions in Parkinson's disease. Clinico-pathological correlations.
Archives of Neurology, 1966, 15, 480-497.
- 38 - MATSUYAMA H., TAMAOKI K., TAKEUCHI H. et HIRAI S.
Cités par TAKEI Y. et MIRRA S.S.

- 39 - MAYO G.M. et BARRON K.D : Striato nigral degeneration
J. Neurol. Exp. Neurol 1966, 25, 283.
- 40 - MESSING Z. : Atrophie olivo-ponto-cérébelleuse dans un cas de maladie de
Parkinson - Revue neurol. 1930, 1, 6, 498-499.
- 41 - MICHEL D., TOMMASI M., LAURENT B., TRILLET M., SCHOTT B
Dégénérescence striato-nigrique - A propos de 2 observations anatomo-
Cliniques - A paraître dans Revue neurologique.
- 42 - MOIR A.T.B, ASGCRIFF G.W., CRAWFORD T.B.B., GULDBERG H.C
Cerebral metabolites in cerebrospinal fluid as a biochemical
approach to the brain.
Brain 1970, 93, 357-368.
- 43 - MOORE et Coll : Anatomical and chemical studies of a nigro-neostriatal
in the cat.
Brain Res. Amst. 30, 119-135.
- 44 - MOURET J.R., RENAUD B., QUENIN P., MICHEL D., SCHOTT B.
Monoamines et regulations de la vigilance. I - Apport et interpré-
tation biochimique des données polygraphiques.
Rev. Neurol. 1972, 127, 139-155.
- 45 - MOURET J. : Différences in sleep in patients with Parkinson's disease.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1974 (In press).
- 46 - NICK J., CONTAMIN F., ESCOUROLLE R., GUILLARD A., MARCANTONI J.P.
Hypotension orthostatique idiopathique avec syndrome neurologique
complexe à prédominance extrapyramidale. Etude anatomo-clinique
d'un cas - Revue neurologique, 1967, 116, 3, 213-227.
- 47 - OLSON L., BOREUS L.O, SEIGER A. : Histochemical demonstration and mapping
of 5-hydroxytryptamine and catecholamine-containing neuron systems
in the human fetal brain.
A. Anat. Entwickl. Gesch. 1973 a), 139, 259-282.
- 48 - OLSON L., NYSTROM B., SEIGER A.
Monoamine fluorescence histochemistry of human post-mortem brain.
Brain Res. 1973 b), 63, 231-247.
- 49 - OLSON L., NYSTROM B., SEIGER A. : Monoamine neuron systems in the normal
and schizophrenic human brain : fluorescence histochemistry of fetal,
neurosurgical and post mortem material.
In "frontiers in catecholamine research", E. USDIN and S.H SNYDER
Eds, Pergamon Press, New-York, 1973 c) 1997-1100.
- 49bis- OLSSON R., ROOS B.E : Concentrations of 5-hydroxyindoleacetic acid and
homovanillic acid in the cerebrospinal fluid after treatment with
probenecid in patients with Parkinson's disease.
Nature (Lond) 1968, 219, 502-503.
- 50 - PETITO C.K., HART M.N., PORRO R.S et EARLE K.M.
Ultrastructural studies of olivo-ponto-cerebellar atrophy.
Journal of neuropathology and Experimental neurology 1973, 32, 4
503-522.

- 51 - POLLOCK M. et HORNABROOK R.W.
The prevalence, natural history and dementia of Parkinson's disease.
Brain, 1966, 89, 3, 429-448.
- 52 - POPP C. et CRUMER J.E : dégénérescence nigro pontine, hypertonic parkinsonienne à évolution subaigue.
R. Neurol. 1962, 106, 1, 43-49.
- 53 - RAJPUT A.H., KASI K.H. et ROZDILSKY B.
Striatonigral degeneration response to levodopa therapy.
Journal of the neurological Sciences, 1972, 16, 3, 331-341.
- 54 - RENAUD B. : Contribution à l'étude pharmacologique du métabolisme cérébral de dopamine et de la sérotonine chez l'homme.
Thèse, Pharmacie, Lyon, 1974, n°108.
- 55 - ROHMER F., WARTER J.M., COQUILLAT G., SCNUPP C. et MAITROT D.
"Maladie" de Shy et Drager, A propos d'une observation anatomo-clinique.
Revue de la littérature. Annales de Médecine Interne 1973, 10, 665-673.
- 56 - SCHERER H.J. : Extrapyramidale Störungen bei der olivo-ponto-cerebellaren Atrophie 'Ein Beitrag zum Problem des lokalen vorzeitigen Alterns).
Z. Gesamte. Neurol. Psychiat. 1933, 145, 406-419.
- 57 - SCHOTT B., DUMAS R., TRILLET M. et RAHME M. : étude clinique ; MOURET J. et JOUVET M. : enregistrements polygraphiques : Sommeil, onirisme et réflexe psychovisuel chez les parkinsoniens.
In de AJURIAGUERRA J. et GAUTHIER G. Symposium Bel-Air IV, Genève, 1970, Georg et Masson édit. , Genève-Paris 1971, 361-366.
- 58 - SCHOTT B., MICHEL D., MOURET J., RENAUD B., QUENIN P. et TOMMASI M.
Monoamines et régulation de la vigilance. II syndromes lésionnels du système nerveux central.
Revue Neurologique, 1972, 127, 1, 157-171.
- 59 - SCWARTZ G.A : The orthostatic hypotension syndrome of Shy et Drager.
A clinico-pathological report.
Archiv. of Neurology, 1967, 16, 123-139.
- 60 - SHARPE J.A., REWCASTLE N.B, LLYOD K.G, HORNYKIEWICZ O., HILL M. et TASKER R.
Striatonigral degeneration. Response to levodopa therapy with pathological and neurochemical correlation.
Journal of the Neurological Sciences, 1973, 19, 275-286.
- 61 - SHY G.M. et DRAGER G.A : A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension.
Archives of Neurology, 1960, 2, 511-525.
- 62 - STADLAN E.M., DUVOISIN R. et YAHR M. : The pathology of Parkinsonism,
In LUTHY F. et BISHOFF A., Proceedings of the Fifth International Congress of Neuro-pathology, Zurich, 1965, Excerpta Medica, Amsterdam, 1966, 569-571.

- 63 - STOCHDORPH O. : In discussion to the paper by Van der Eecken H, Adams et Van Bogaert.
J. Neuropathol. Exp. Neurol 1960, 19, 159.
- 64 - TAKEI Y. et MIRRA S.S : Striatonigral degeneration : a form of multiple system atrophy with clinical parkinsonism
Profess in Neuropathology, 1973, 2, 217-251.
- 65 - THAPEDI I.M., ASHENHURST E.M. et ROZDILSKY B.
Shy et Drager syndrome. Report of an autopsy case.
Neurology, 1971, 21, 1, 26-32.
- 66 - THOMAS , CHASE : Catecholamin metabolism and neurologie disease.
Frontiers in catecholamine Research 1973, 1127-1132, Pergamon Press G.B.
- 67 - TROTTER J.L. : Striatonigral degeneration, Alzheimer's disease, and inflammator changes.
Neurology, 1973, 23, 11, 1211-1216.
- 68 - TYGSTRUP I. et NORHOLM T. : Neuropathological findings in 12 patients operated for parkinsonism.
Acta neurologica Scandinavica 1963, 39, (Supp. 4), 188-195.
- 69 - VAN DER EECKEN H., ADAMS R.D et VAN BOGAERT L.
Striopallidal nigral degeneration. An hitharto undescribed lesion in paralyties agitans.
J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1960, 19, 159.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	p. 1
EXPOSE DES OBSERVATIONS	
A - Personnelles.....	p. 3
B - de la littérature.....	p. 16
SYNTHESE DES OBSERVATIONS.....	
Aspects cliniques.....	p. 83
Aspects neuropathologiques.....	p. 84
- macroscopiques.....	p. 94
- microscopiques.....	p. 95
- pigments putaminaux.....	p. 98
- pigments putaminaux.....	p. 108
SITUATION NOSOLOGIQUE.....	
p. 113	
BIOCHIMIE.....	
p. 121	
Etude E.E.G. du sommeil.....	p. 128
THERAPEUTIQUE.....	
p. 131	
RESUME.....	
p. 133	
CONCLUSION.....	
p. 134	
BIBLIOGRAPHIE.....	
p. 135	
